

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA



# **VALORACIÓN DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO COMO FACTOR DE RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR**

DAVID ROMERO RIBATE

MADRID, 2016

RODOLFO ÁLVAREZ-SALA, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID, FRANCISCO GARCÍA RÍO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y ALBERTO ALONSO, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

INFORMAN:

Que D. David Romero Ribate ha realizado durante los últimos tres años bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral

“Valoración del síndrome de apneas-hipopneas del sueño como factor de riesgo de tromboembolismo pulmonar”.

Estimamos que su trabajo es novedoso y original, además de reunir los requisitos necesarios de interés científico y rigor metodológico para ser aceptado para su presentación.

Madrid, Mayo de 2016

Rodolfo Álvarez-Sala Walther

Francisco García Río

Alberto Alonso Fernández

## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis : Rodolfo Álvarez-Sala, Francisco García Río y Alberto Alonso, por su estímulo, ayuda y paciencia, sin ellos esto hubiera sido imposible.

A mis compañeros en el Servicio de Neumología del hospital Universitario La Paz, gracias por hacer de nuestro centro de trabajo un lugar donde aprender, divertirse y progresar como profesional y como persona.

A los compañeros y compañeras que participaron en este estudio en el Hospital de Son Espases y a Carmen Fernandez-Capitán y Alicia Lorenzo, su labor ha sido imprescindible para la finalización del mismo.

A todos los pacientes que colaboraron en este trabajo, por su entrega desinteresada y su colaboración

A mi familia.

Mis padres a los que tanto quiero y de los que tanto he aprendido y aprendo. Mi madre, por cuidarme como solo una madre puede hacer, de pequeño y ahora de “menos pequeño” y en este caso, mención especial a mi padre, por servirme de ejemplo de lo que es ser MÉDICO (con mayúsculas), y enseñarme a disfrutar de lo bueno de esta profesión y llevar lo mejor posible las partes “menos buenas” que tiene.

A mi hermano por ser además mi amigo, y a Magui, mi “nueva hermana”.

Por último a mis chicas, Estela y Elena, por ser lo primero que pienso al levantarme, lo último al acostarme, y por hacerme feliz. Os quiero.

## ÍNDICE

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS)	12
Enfermedad tromboembólica venosa. Factores de riesgo	33
Posibles vínculos entre el Síndrome de apneas/hipopneas del sueño y la enfermedad tromboembólica	49
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>52</b>
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>57</b>
A. Sujetos del estudio	59
B. Diseño	61
C. Procedimientos	62
D. Variables del estudio	70
E. Análisis estadístico	72
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>73</b>
Características generales de los sujetos del estudio	75
Comparación entre grupos del estudio	82
Análisis de factores de riesgo para tromboembolismo pulmonar	92
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>107</b>
Discusión del método	109
Discusión de los resultados	117
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>132</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>136</b>
<b>8. ABREVIATURAS</b>	<b>175</b>
<b>9. APÉNDICES</b>	<b>180</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**

## 1. SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se caracteriza por la aparición de *“episodios recurrentes de limitación al paso del aire durante el sueño, como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior (VAS) que conduce a su colapso, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina ( $\text{SaO}_2$ ) y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos”*<sup>1,2</sup>.

El SAHS constituye un verdadero problema socio-sanitario por su notable prevalencia, limitación para el acceso a los procedimientos diagnósticos e importantes complicaciones, tanto en la esfera neurocognitiva como cardiovascular.

A continuación, se revisan algunos aspectos básicos de su epidemiología y fisiopatología, así como la comorbilidad cardiovascular asociada a este síndrome. De forma más detenida, se considerarán los distintos mecanismos agudos y a medio plazo por los que se propone que la repetición de episodios de apnea o hipopnea afecta al sistema cardiovascular, para finalmente analizar la relación existente entre el SAHS y la alteración en mecanismos implicados en el proceso de coagulación y su posible implicación en el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV).

### 1.1. Epidemiología

El SAHS es una enfermedad muy prevalente que afecta a un 4-6% de hombres y a un 2-4% de mujeres en la población general adulta de edades medias<sup>3,4</sup>. La frecuencia de las alteraciones respiratorias del sueño, en su conjunto, es bastante superior en la población adulta general, ya que supera el 20%, incluyendo roncopatías y otras alteraciones que cursan con hipoventilación obstructiva, pero las cifras de prevalencia de SAHS son claramente inferiores<sup>5</sup>. La prevalencia aumenta con la edad<sup>6</sup>, la obesidad, los antecedentes familiares, la menopausia, la existencia de anomalías craneofaciales y la asociación de tabaquismo y consumo de alcohol<sup>7,8</sup>.

Con respecto a la edad, cabe destacar el estudio de Durán et al<sup>6</sup> sobre una muestra de 428 individuos de la población general de entre 71–100 años. Estos autores revelaron que el 67% de los hombres y el 62% de las mujeres tenían un índice de apneas-hipopneas (IAH) superior a 10. Además, observaron que el 26% de los hombres y el 21% de las mujeres presentaban un IAH >30. Aceptando el diagnóstico de SAHS como la evidencia de un IAH>10 con clínica compatible (hipersomnia diurna según una puntuación del cuestionario de Epworth >10), el 20% de los varones y el 15% de las mujeres ancianos cumplían criterios para establecer el diagnóstico.

De los factores de riesgo relacionados con el incremento de prevalencia de SAHS destaca la obesidad, además del sexo masculino y el ya referido aumento de la edad. Existen múltiples trabajos que confirman que el SAHS es más prevalente en la población obesa, así como en personas con un aumento del diámetro abdominal y cervical<sup>9,10</sup>. Otros datos anatomoclínicos asociados a una mayor prevalencia de SAHS son: circunferencia cervical superior a 40 cm,



estrechamiento del maxilar superior e inferior, paladar ojival, maloclusiones dentales, obstrucción nasal, retrognatia, úvula grande, macroglosia, aumento del tamaño de las amígdalas y adenoides y obstrucción nasal<sup>11</sup>.

Las investigaciones realizadas en los diferentes sectores de edad evidencian que en España hay entre 1.200.000 y 2.150.000 sujetos portadores de un SAHS relevante, por tanto subsidiarios de ser tratados. No obstante, tan sólo se ha diagnosticado y tratado entre el 5-9% de esta población<sup>12</sup>.

Se ha demostrado que el SAHS está asociado con el deterioro de la calidad de vida<sup>13</sup>, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (que se analizarán con más detalle posteriormente) y está relacionado con la aparición de accidentes de tráfico<sup>14,15</sup>. Asimismo se acepta un exceso de mortalidad asociado al SAHS<sup>16</sup>. Así, Young et al<sup>17</sup> comprobaron que, en los pacientes con SAHS grave (IAH > 30) de la cohorte de sueño de Wisconsin, la mortalidad por cualquier causa aumenta 2,7 veces respecto a los pacientes que no tienen SAHS (IAH < 5) y, si se excluye a pacientes que habían usado CPAP, la mortalidad se incrementa hasta 3,8 veces.

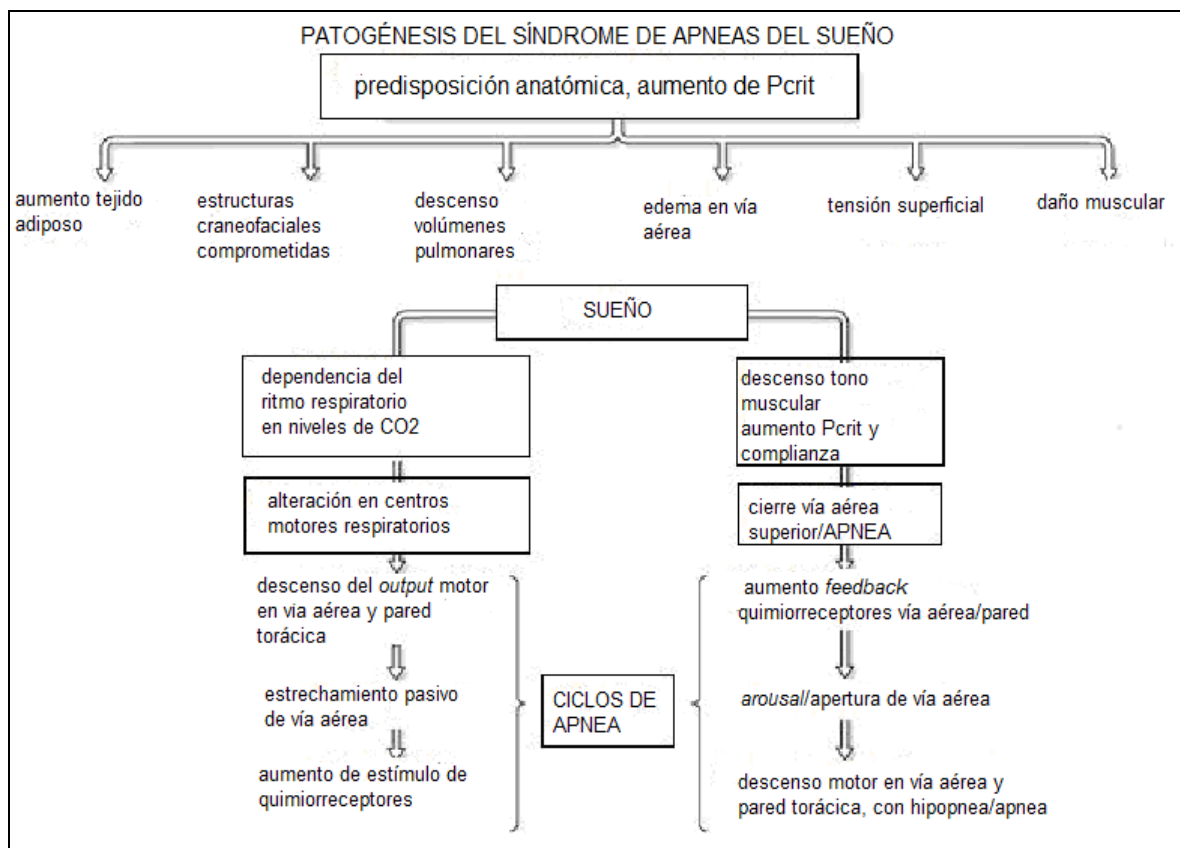
En el trabajo de Marshall et al<sup>18</sup>, también en una población general de Australia (estudio de salud de Busselton), se demuestra que, tras 14 años de seguimiento, en los enfermos con SAHS moderado-grave (IAH > 15) la mortalidad por cualquier causa se incrementa de 4,4 a 6,2 veces respecto a los sujetos sin SAHS y a los que tienen SAHS leve (IAH < 15), dependiendo de las variables controladas.

Por ello, y considerando las complicaciones médicas del SAHS, así como las repercusiones socio-laborales y su negativo impacto en la calidad de vida y supervivencia, es evidente que supone un problema de salud pública que

requiere un cribado más activo y una definición más precisa de los pacientes subsidiarios de tratamiento<sup>19</sup>. Se ha llegado a demostrar que no diagnosticar, y por ende no tratar a los pacientes con SAHS, ocasiona un consumo de recursos 2-3 veces mayor que el de la población sin SAHS<sup>20</sup>.

## 1.2. Fisiopatología

En los adultos, las apneas e hipopneas obstructivas son debidas a un aumento desproporcionado de la resistencia de la vía aérea superior, especialmente en su segmento faríngeo, debido a factores anatómicos o a alteraciones funcionales. Los principales factores involucrados en este proceso quedan reflejados en la figura 1.



**Figura 1.** Representación esquemática de los principales factores relacionados con el desarrollo de apneas e hipopneas obstructivas. Modificada de Dempsey et al<sup>21</sup>.

Abreviaturas: Pcrit= presión crítica de colapso

La estabilidad en el calibre de la vía aérea superior (VAS) depende de la acción de los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores, que normalmente son activados de forma rítmica durante cada inspiración. La VAS es sometida a colapso cuando la fuerza generada por estos músculos, para un área de sección determinada, es sobrepasada por la presión negativa desencadenada por la actividad inspiratoria del diafragma y músculos intercostales<sup>22</sup>.

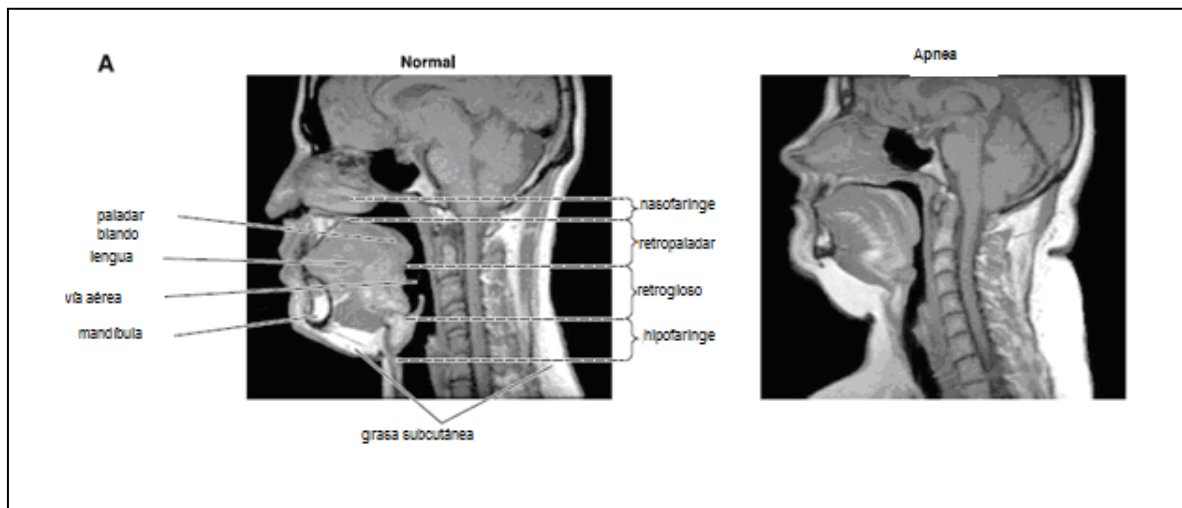
La presión tisular inductora del colapso es la llamada presión crítica de colapso (Pcrit). La VAS normal se caracteriza por una presión crítica negativa. Esta Pcrit es más baja en sujetos normales que en roncadors y menor en éstos que en pacientes con SAHS<sup>23,24</sup>. El aumento de la Pcrit puede ser debido a anomalías anatómicas o a una disminución del tono de los músculos dilatadores<sup>25</sup>.

Existen tres factores que favorecen el colapso de la vía aérea superior: su estrechez (factor anatómico), una pérdida excesiva del tono muscular (factor muscular) y el defecto en los reflejos protectores (factor neurológico)<sup>26</sup>.

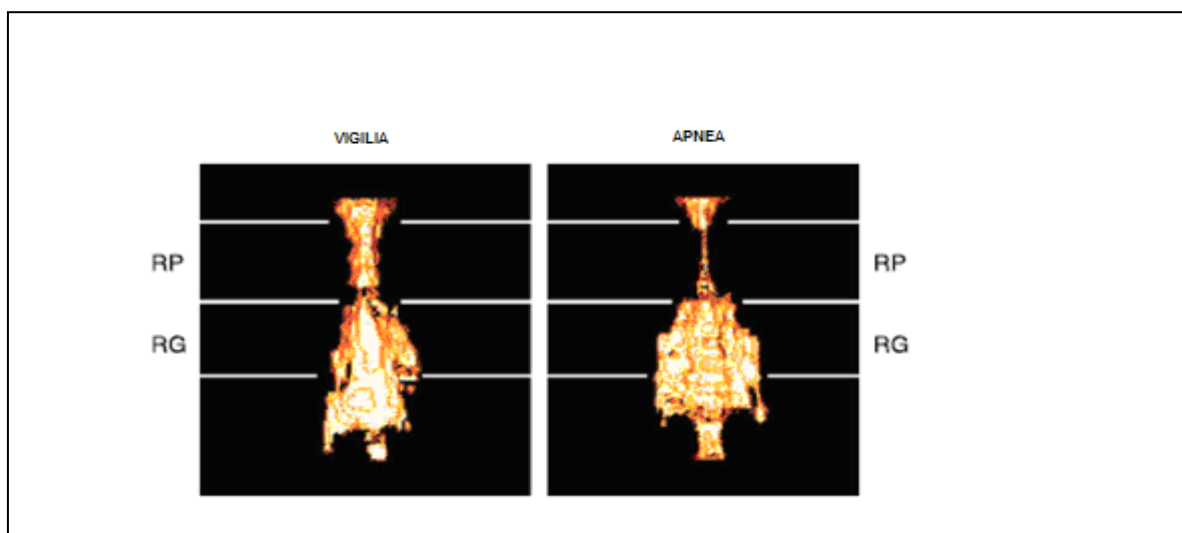
#### 1.2.1. Factor anatómico

Una anatomía que comporte estrechez de la vía aérea superior determina un aumento de la resistencia que generará una presión faríngea negativa durante la inspiración, lo que produce una tendencia al colapso. Así, en el paciente con SAHS, es frecuente que se encuentren alteraciones como una lengua hipertrófica, aumento de volumen de las amígdalas, de las paredes faríngeas laterales y de los tejidos blandos regionales (figuras 2 y 3). Este factor anatómico, además, influye en el comportamiento de los otros dos. La

micrognatia, por ejemplo, condiciona, por el desplazamiento de la base de la lengua hacia atrás e inferiormente al hioides, una alteración de la función protusora del geniogloso, facilitando el colapso.



**Figura 2.** Diferencia en diámetros en vía aérea superior en paciente con síndrome de apneas del sueño y sujeto normal. Modificada de Schwab et al<sup>27</sup>.



**Figura 3.** Diferencia en diámetro de vía aérea superior en paciente con SAHS en vigilia y en período de sueño. Modificada de Trudo et al<sup>28</sup>.

Abreviaturas: RP=Retropalatal, RG=Retrogloso

Aunque la zona retropalatal de la orofaringe es el sitio en el que más frecuentemente se origina el colapso, el proceso de estrechamiento es dinámico, variando de manera profunda tanto de modo inter como intrasujeto e incluye habitualmente las áreas de las regiones hipofaringea y retroglosa<sup>29,30,31</sup>. En los pacientes con SAHS se ha descrito la existencia de edema en la vía aérea superior, especialmente en el paladar blando, lo que hace que sea más grueso y colgante, facilitando el colapso<sup>32</sup>. Los obesos suelen tener menores volúmenes pulmonares especialmente menor capacidad residual funcional, hecho que influye negativamente en el tamaño de vía aérea y su estrechamiento<sup>22</sup>. También la obesidad conlleva anomalías anatómicas en la VAS ya que el exceso de grasa ocupa espacio, disminuyendo el volumen de la luz faríngea, y, por otra parte, el depósito de adipocitos entre las fibras musculares reduce la capacidad de contracción eficaz de los músculos dilatadores.

La vasodilatación en el territorio faríngeo también puede contribuir al engrosamiento de los tejidos faríngeos, especialmente en decúbito<sup>33,34</sup>.

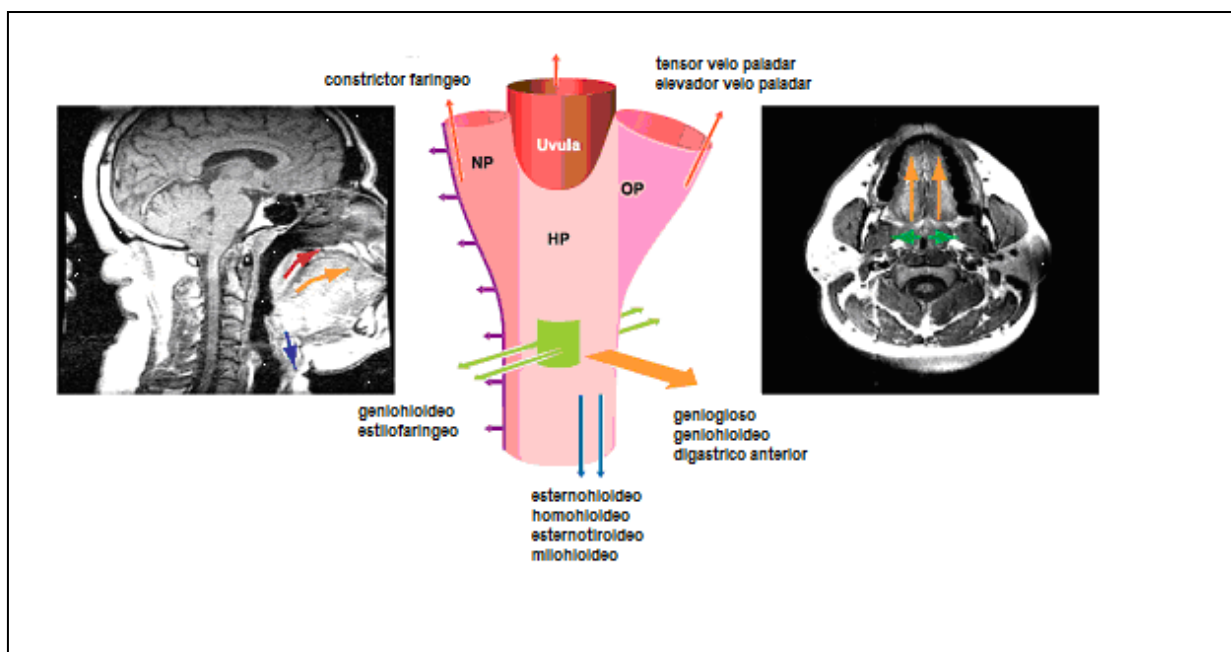
Por último, la longitud entre el borde posterior del paladar blando y la base de la epiglotis es mayor en los enfermos con SAHS que en los sujetos normales, alargándose el espacio presumiblemente colapsable<sup>35</sup>.

#### 1.2.2. Factor muscular

Los factores de la función muscular de la vía aérea superior incluyen una anormal actividad dilatadora muscular y una alteración de la relación entre la contracción del diafragma y la de los músculos dilatadores de la faringe<sup>25</sup>.

Estudios electromiográficos han demostrado una reducción o desaparición de la actividad de los músculos dilatadores durante el sueño, sobre todo en pacientes con SAHS. Por el contrario, la actividad del diafragma cambia muy poco durante el sueño, lo que provoca un desplazamiento del equilibrio hacia las fuerzas de cierre<sup>36</sup>.

En la figura 4, se pretende sintetizar los diferentes músculos implicados en la colapsabilidad de la VAS y su función.



**Figura 4.** Grupos musculares que participan en el mantenimiento del tono de la vía aérea superior. Tomada de Dempsey et al<sup>21</sup>

El músculo dilatador de la VAS más importante es el geniogloso, que se contrae de forma refleja por estímulo de presiones negativas faríngeas sobre los mecanorreceptores locales. Existen variaciones considerables en su eficacia refleja entre unos sujetos y otros, bien sea por variaciones en los

centros nerviosos o en los efectores musculares. El grado de eficacia en la contracción del geniogloso podría estar relacionado con la génesis del SAHS<sup>37</sup>.

La reducción de la respuesta refleja de la lengua y el paladar a las presiones negativas de la vía aérea superior, dificultan la respuesta muscular dilatadora efectiva, facilitando el colapso y la apnea<sup>38</sup>.

Además, se ha sugerido que los músculos que actúan sobre la VAS, de arquitectura preparada para contracciones cortas y rápidas, son más vulnerables y que en los enfermos con SAHS el exceso de demanda provoca fatiga e incompetencia por sobreesfuerzo<sup>39</sup>.

La desaparición de la hiperactividad compensatoria en vigilia y la reducción de la eficacia de contracción muscular observada en pacientes con SAHS puede explicar la mayor inestabilidad de VAS característica de la enfermedad<sup>40</sup>.

### 1.2.3. Factor neurológico

La supresión de la actividad de los músculos faríngeos durante el sueño es fundamental para que en el SAHS se produzca una reducción del calibre de la vía aérea superior, que la hace más vulnerable al colapso en inspiración.

El ácido gamma amino-butírico (GABA) y la glicina son los principales neurotransmisores inhibitorios que actúan en las motoneuronas y se ha demostrado la existencia de receptores de los mismos en la mayoría de las motoneuronas de los músculos dilatadores de la VAS<sup>41</sup>. La serotonina actúa como principal neuromodulador implicado en la patología del SAHS, con niveles aumentados durante la vigilia con respecto tanto al sueño REM como NREM<sup>42,43</sup>, lo que ha propiciado la investigación de fármacos que influyen en

su control como posibles alternativas terapéuticas en el SAHS, sin resultados satisfactorios hasta el momento<sup>44,45,46,47</sup>.

Los *arousal*, o microdespertares que acompañan a las apneas e hipopneas, tienen también un papel fundamental en la reapertura de la vía aérea superior, existiendo una relación directa entre la gravedad de la parada respiratoria con la importancia del *arousal* desencadenado<sup>48</sup>. Se ha llegado a sugerir que los pacientes con apneas e hipopneas obstructivas podrían sufrir una alteración en la coordinación neurológica central entre la contracción del diafragma y de los músculos dilatadores de la VAS<sup>49</sup>. Existe, además, una posible acción de la hipoxia intermitente sobre las neuronas catecolaminérgicas del hipocampo (despertadoras) y las motoneuronas de los núcleos del facial y del hipogloso.

Protocolos en animales de experimentación han proporcionado evidencias que demuestran que los estímulos para respirar en vigilia incluyen la activación tónica desde la sustancia reticular, los sistemas aminérgicos cerebrales y neuronas orexígenas hipotalámicas<sup>50</sup>.

Se ha comprobado que existe una reducción en la actividad de las neuronas de la médula espinal implicadas en la inspiración, así como de la actividad electromiográfica diafragmática y de los músculos abductores de la VAS durante el sueño no REM, que se ve acompañada por hipoventilación y de un aumento de la presión de la vía aérea superior<sup>51,52,53,54</sup>.



### **1.3. Comorbilidad cardiovascular del síndrome de apneas/hipopneas del sueño (SAHS)**

A lo largo de las últimas décadas, se ha acumulado una creciente evidencia que relaciona al SAHS con diversas enfermedades cardiovasculares. No sólo se dispone de datos epidemiológicos sobre dicha asociación, sino también del conocimiento de diversas vías patogénicas que originan afectación cardiovascular a corto y medio plazo.

#### **1.3.1. Efectos cardiovasculares agudos de las apneas-hipopneas**

##### **1.3.1.1. *Repercusiones a nivel central***

Los episodios de apnea o hipopnea obstructiva provocan una reducción de la saturación de oxígeno, hipercapnia, alteraciones en la presión intratorácica y, en muchos casos, interrupción del sueño. La presión negativa generada durante el esfuerzo inspiratorio contra las vías aéreas ocluidas origina un descenso temporal en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo<sup>55,56</sup>.

El gasto cardíaco también disminuye durante las apneas-hipopneas, secundariamente al descenso del volumen sistólico y a la reducción de la frecuencia cardíaca<sup>57,58,59,60</sup>.

Durante el periodo inmediatamente posterior a la apnea, se produce un aumento de la presión arterial debido a la activación del sistema simpático, secundario a la activación de los receptores carotídeos por la hipoxemia e hipercapnia<sup>61,62,63,64</sup>.

### 1.3.1.2. *Repercusiones a nivel periférico*

Se ha objetivado una respuesta vasoconstrictora en la circulación periférica secundaria a los episodios de apnea-hipopnea en los pacientes con SAHS, en probable relación con alteraciones en los mecanismos de control de la resistencia vascular, debidas a la repetición en el tiempo de mecanismos de asfixia<sup>65,66,67</sup>.

La circulación cerebral es muy sensible a los cambios en las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono, desencadenándose un aumento en la perfusión durante las pausas de apnea o hipopnea<sup>68</sup>, seguido de un descenso brusco en el periodo posterior a las mismas<sup>69,70</sup>. Este patrón oscilatorio se ve determinado principalmente por las fluctuaciones de la presión arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ), así como por la leve contribución de las variaciones en la presión arterial inducidas por las apneas-hipopneas<sup>71</sup>.

La circulación pulmonar también se ve alterada por los episodios de apnea o hipopnea, experimentando un patrón cíclico de vasoconstricción/vasodilatación, que provoca fluctuaciones acusadas en la presión arterial pulmonar, debidas a la hipoxemia local y a la hipoxia alveolar<sup>72,73</sup>.

A su vez, durante los *arousals* se provoca un incremento de la actividad simpática con un aumento consecuente de la presión arterial<sup>74,75</sup>, lo que también contribuye al desarrollo de las complicaciones cardiovasculares del SAHS.

### 1.3.2. Alteraciones fisiopatológicas del síndrome de apneas/hipopneas del sueño con consecuencias cardiovasculares

#### *1.3.2.1. Alteraciones del control neurohormonal circulatorio*

La activación simpática se encuentra aumentada en los pacientes con SAHS, tanto durante el sueño como en el estado de vigilia<sup>76,77,78</sup>, siendo además disminuida de modo efectivo mediante el tratamiento con CPAP<sup>79,80,81</sup>.

En estos pacientes, también se han descrito niveles elevados de renina y angiotensina II, que se relacionan con las cifras de presión arterial y también se corrigen con un tratamiento correcto con CPAP<sup>82</sup>.

#### *1.3.2.2. Aumento de la sensibilidad de los receptores carotídeos*

El desarrollo de hipoxia intermitente secundario a las pausas de apnea provoca un aumento de la sensibilidad de los quimiorreceptores carotídeos<sup>78,83</sup>, que resulta potenciada por las especies reactivas de oxígeno liberadas por los ciclos de hipoxia y reoxigenación que se dan en el SAHS<sup>84,85</sup>, esencialmente a nivel mitocondrial<sup>86</sup>.

Investigaciones en felinos han demostrado además un aumento de la expresión de receptores de endotelina-1 en el cuerpo carotídeo, aumentando la descarga basal simpática y su respuesta a la hipoxia<sup>87</sup>, justificado en parte por su efecto vasoconstrictor. También parece existir un efecto estimulante de la sensibilidad de los cuerpos carotídeos debida a la angiotensina II, que como se ha mencionado anteriormente también suele estar elevada en los pacientes con SAHS<sup>88</sup>.

En cambio, el óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés) parece jugar un papel inhibidor de dicha respuesta<sup>89</sup>. El cuerpo carotídeo alberga dos isoformas de

NO sintetasa: eNOS, en los vasos sanguíneos, y nNOS, en las células ganglionares. En roedores la exposición a hipoxia intermitente característica del SAHS produce una reducción de la nNOS<sup>90,91</sup>.

#### 1.3.2.3. *Descenso en la función barorrefleja*

Los pacientes con SAHS tienen un peor control de la frecuencia cardíaca<sup>92,93</sup>. Sin embargo, todavía no se ha aclarado por completo si este descenso del control reflejo de la frecuencia cardíaca representa una adaptación neuronal o es secundario a un descenso de la adaptabilidad arterial en el seno carotídeo y arco aórtico. En cualquier caso, se ha comprobado que el tratamiento con CPAP induce una mejoría en la respuesta barorrefleja paralela al descenso de la rigidez arterial<sup>94,95,96,97,98</sup>.

#### 1.3.2.4. *Alteraciones en la regulación vascular local*

Se ha demostrado una relación causal entre el SAHS y el desarrollo de disfunción endotelial, que además mejora al instaurar tratamiento con CPAP<sup>99</sup>. Además, los niveles de óxido nítrico están reducidos en los pacientes con SAHS. Quizás en ello juegan un papel importante los radicales libres de oxígeno que se ha demostrado se producen en exceso en estos enfermos (especies de superóxido, marcadores de peroxidación lipídica e isoprostanos)<sup>100,101,102,103</sup>.

El mecanismo por el que la hipoxia intermitente desencadena estrés oxidativo en la pared vascular parece ser debido al aumento en la actividad de la NADPH

oxidasa y xantina oxidasa<sup>104</sup>, posiblemente también influido por la activación del sistema renina-angiotensina<sup>105,106</sup>.

Las especies reactivas de oxígeno también contribuyen al desarrollo de la comorbilidad cardiovascular del síndrome de apneas del sueño ocasionando un incremento del tono inflamatorio basal, que se evidencia por un aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR) y otras interleucinas proinflamatorias<sup>107,108,109,110,111</sup>.

#### 1.3.2.5. *Cambios en la estructura y mecánica de las paredes arteriales*

Se ha descrito que los pacientes con SAHS experimentan un aumento en el grosor de la íntima y un incremento de la rigidez arterial<sup>97,112,113,114</sup>, justificados, al menos en parte, por el descenso de óxido nítrico y el aumento de endotelina-1(ET-1)<sup>115</sup>. A ello se añade el hecho de que factores mitogénicos participantes en el proceso de remodelado vascular, como el factor de crecimiento endotelial, el factor de crecimiento de fibroblastos o el factor de crecimiento derivado de plaquetas, también se encuentran aumentados como consecuencia de la hipoxia y la inflamación<sup>116,117,118</sup>.

La activación crónica del sistema simpático contribuye también al remodelado a través de mecanismos inflamatorios y por la liberación de catecolaminas que ocasionan aumento del grosor de la pared<sup>119,120</sup>. La proliferación de fibroblastos de la adventicia, activada por la hipoxia intermitente, colabora en este proceso<sup>121</sup>.

#### 1.3.2.6. *Desarrollo de aterosclerosis*

Existe una asociación independiente entre el SAHS y factores de riesgo de aterosclerosis, incluida la hipertensión, la resistencia a la insulina y la dislipemia<sup>122,123,124</sup>. De hecho, se ha demostrado la existencia de aterosclerosis en pacientes con SAHS sin factores de riesgo tradicionales, que además resulta reversible mediante tratamiento con CPAP<sup>125</sup>.

Se propone que los niveles elevados de radicales libres de oxígeno (ROS) en el endotelio y la adventicia favorecen el desarrollo de aterogénesis en estos pacientes<sup>126,127</sup>. La hipoxia intermitente parece ser el mecanismo patogénico implicado en mayor medida en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, incluso de modo independiente a la hipertensión, aunque en ello parecen estar también implicadas partículas proaterogénicas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-8<sup>128,129</sup>. Además, las citocinas proinflamatorias que se liberan en el SAHS pueden afectar a la matriz extracelular contribuyendo a la posible ruptura de las placas de ateroma<sup>118</sup>.

#### 1.3.2.7. *Alteraciones en la estructura y función cardíaca*

Los episodios de apnea-hipopnea activan los mecanismos neurohumorales relacionados con la hipoxia, aumentan la presión transmural y la postcarga, y favorecen el desarrollo de hipertensión crónica, lo que contribuye a la instauración de disfunción ventricular. Por ello, se ha descrito en múltiples trabajos el desarrollo de hipertrofia muscular del ventrículo izquierdo y la existencia de disfunción diastólica<sup>95,130,131</sup>.

La existencia de una presión intratorácica negativa durante las apneas provoca un aumento de la postcarga, que también contribuye al remodelado ventricular,

si bien la mera exposición crónica a la hipoxia intermitente *per se*, produce en modelos animales alteración de la función ventricular<sup>132,133,134</sup>.

### 1.3.3. Patología cardiovascular asociada al síndrome de apneas/hipopneas del sueño

#### 1.3.3.1. *Hipertensión arterial*

Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes con SAHS tiene hipertensión arterial (HTA)<sup>135,136,137</sup>. La propia naturaleza multifactorial de la HTA hace que existan diferentes factores que influyen en que algunos pacientes con SAHS desarrollen hipertensión y otros no, como la constitución genética y la existencia de otros factores de riesgo específicos<sup>138</sup>. Además, estudios con modelos animales han permitido establecer una relación causal entre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño grave y la hipertensión arterial<sup>139,140,141</sup>.

Existen múltiples trabajos transversales y de casos y controles en los que se establece una posible relación entre el SAHS y la HTA<sup>135,137,142,143</sup>. Un estudio fundamental en esta línea corresponde al seguimiento longitudinal de la cohorte de Wisconsin, en el que se evidencia una relación causal entre el SAHS y la HTA<sup>124</sup>. Otros protocolos longitudinales, como el *Sleep Heart Health Study*, también apuntan en este sentido, aunque no existe un consenso general sobre si las cifras tensionales son proporcionales al nivel de gravedad del SAHS<sup>144</sup>.

En modelos animales, se evidencia aumento de la presión arterial secundaria a la activación simpática provocada por la hipoxia intermitente<sup>139,145</sup>.

Existen asimismo múltiples estudios en los que se observa el efecto del tratamiento con CPAP sobre las cifras de presión arterial, con resultados dispares, si bien se objetivó en la mayoría de los mismos un descenso incluso en pacientes normotensos<sup>146,147,148,149,150,151,152</sup>. Parece demostrado que el efecto de la CPAP es mayor en pacientes con niveles más altos de presión arterial y en aquellos con HTA refractaria<sup>147,153</sup>. También se discute si el efecto es mayor en pacientes con excesiva somnolencia diurna<sup>96,154,155</sup>, aunque no existe un acuerdo general en este sentido<sup>156</sup>. Pese a ello, parece que la presión arterial basal, el índice de masa corporal, la frecuencia cardíaca basal y el grado de hipoxemia (tiempo por debajo del 90% de saturación de oxihemoglobina) se comportan como predictores del descenso de presión arterial inducido por el tratamiento con CPAP<sup>157</sup>.

Con respecto al desarrollo de HTA nocturna secundaria al SAHS<sup>75</sup>, los efectos de la CPAP son, si cabe, más evidentes, restaurando el descenso circadiano fisiológico de la presión arterial<sup>147</sup>. Este aspecto es de gran importancia, ya que las complicaciones cardiovasculares son más frecuentes en pacientes en los que no se da este descenso nocturno<sup>158,159</sup>.

#### 1.3.3.2. *Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca*

Los pacientes con síndrome de apneas del sueño tienen más tendencia a desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) que la población general<sup>160,161</sup> y, a su vez, existe más prevalencia de SAHS en los pacientes con ICC que en el resto de la población. La insuficiencia cardíaca se asociaba clásicamente con la existencia de apneas centrales, pero se ha demostrado



que estos enfermos también tienen una alta prevalencia de apneas-hipopneas obstructivas<sup>162,163</sup>.

Una relación de asociación independiente entre la ICC y el SAHS ha sido más difícil de establecer<sup>164,165</sup>. En algún estudio esta relación resulta modesta en pacientes con un SAHS grave en cuanto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI)<sup>166,167,168</sup>. Parece más evidente la relación con la disfunción diastólica, siendo su prevalencia en algunos trabajos de un tercio de los pacientes con SAHS grave<sup>130,169</sup>. Otros artículos constatan la existencia de hipertrofia de VI, incluso ajustando esta variable con la HTA<sup>170,171,172</sup>. También se ha evidenciado la disminución en la respuesta cardiaca a ejercicio en los pacientes con SAHS<sup>173</sup>.

En cuanto a la relación indirecta valorada mediante el resultado del tratamiento con CPAP, varios estudios demostraron una mejoría de la disfunción ventricular sistólica en pacientes con SAHS moderado-grave, aumentando la fracción de eyección, la calidad de vida y el estatus funcional<sup>174,175</sup>.

Hay, por tanto, dudas acerca de una posible relación causal entre el SAHS y el desarrollo de disfunción crónica de ventrículo izquierdo, aunque parece ganar terreno la hipótesis a su favor<sup>176</sup>. En cuanto a la presencia de apneas, tanto centrales como obstructivas, en pacientes con ICC, parece existir una mayor evidencia de la misma.

#### 1.3.3.3. *Cardiopatía isquémica*

En protocolos de casos-contróles de pacientes con enfermedad coronaria conocida, el SAHS es un factor predictor de la misma, con un valor semejante a factores de riesgo ampliamente reconocidos como la HTA, obesidad o la

diabetes mellitus<sup>177,178,179</sup>. Este punto no ha podido ser demostrado en estudios poblacionales de manera tan clara<sup>160,180</sup>.

Un aspecto que sí está evidenciado es que los episodios agudos de apnea-hipopnea causan un desequilibrio en los pacientes que sufren cardiopatía isquémica previa, con cambios clínicos (aparición de angina durante las apneas) y evidencia de desarrollo de isquemia miocárdica<sup>181,182,183</sup>. Estos cambios mejoran con el tratamiento con CPAP<sup>184,185</sup>.

#### 1.3.3.4. *Arritmias*

En estudios poblacionales, se han objetivado una mayor prevalencia de arritmias en pacientes con SAHS grave con respecto a la población general<sup>186</sup>

Se ha descrito que la prevalencia de SAHS se llega a duplicar en pacientes con fibrilación auricular (FA)<sup>187,188</sup>, y después de una cardioversión hay más recurrencia de FA en pacientes con SAHS no tratados que en los tratados con CPAP<sup>189</sup>.

También se ha referido una asociación entre las bradiarritmias (pausas sinusales, bloqueo aurículo-ventricular) y la gravedad del SAHS<sup>190</sup>, que además ocurren con mayor frecuencia durante los periodos nocturnos.

Aunque la evidencia todavía es limitada, diversos indicios sugieren que el tratamiento con CPAP reduce la frecuencia de arritmias en estos pacientes<sup>191,192,193</sup>.

Hay suficientes datos que apoyan la relación entre el SAHS y el desarrollo de arritmias nocturnas, sobre todo bradiarritmias. Esto tiene una potencial

repercusión clínica importante, ya que podría justificar en parte la presencia de muerte súbita nocturna en estos pacientes<sup>194</sup>.

#### 1.3.3.5. *Hipertensión pulmonar*

Como se ha expuesto previamente, los episodios de apnea-hipopnea provocan elevaciones agudas de la presión en las arterias pulmonares. A lo largo del tiempo se producen cambios secundarios que hacen que se desarrolle un aumento crónico de la misma. Múltiples trabajos describen la prevalencia de SAHS en pacientes con hipertensión pulmonar, si bien los resultados son variables debido a diversas diferencias metodológicas (medición con cateterismo derecho o ecografía con *Doppler*, o inclusión de pacientes con comorbilidad cardíaca), la tendencia mayoritaria refleja un aumento de la prevalencia de SAHS<sup>195,196,197,198,199,200,201</sup>.

La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con SAHS se estima en aproximadamente un 20%, según diferentes series<sup>200,202,203,204</sup>. En algunos pacientes con SAHS, las cifras de presión arterial pulmonar son normales en reposo pero se elevan de manera significativa durante el ejercicio, en probable relación a un descenso en la capacidad de reclutamiento capilar<sup>205,206</sup>. De igual modo se han observado aumentos en la masa muscular del ventrículo derecho y un descenso en su fracción de eyección en los pacientes con SAHS e hipertensión pulmonar, sobre todo en aquellos con alteraciones gasométricas diurnas<sup>196,207</sup>.

El tratamiento con CPAP logra reducir las cifras de presión arterial pulmonar diurna en los pacientes con SAHS<sup>210,208,209</sup>.

## 2. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA – FACTORES DE RIESGO

La trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar se consideran como dos manifestaciones de una misma enfermedad, denominada tromboembolia venosa (TEV) o enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), pudiendo aparecer aislada o conjuntamente.

La ETEV es un trastorno frecuente en los países occidentales y, aunque su incidencia real no es del todo conocida dado que varía en función del método diagnóstico que se emplee, los estudios existentes la sitúan en torno a uno o dos casos por cada 1.000 habitantes y año<sup>210,211,212</sup>.

La patogenia de la trombosis queda reflejada de modo clásico por la triada de Virchow, en la que se reúnen estos tres condicionantes<sup>213,214</sup>

- Alteraciones del flujo sanguíneo (éstasis)
- Daño del endotelio vascular
- Alteraciones en los elementos sanguíneos (estado de hipercoagulabilidad innato o adquirido)

La ETEV es una enfermedad aguda, que aparece por la conjunción de múltiples factores sobre un paciente en un momento concreto<sup>215</sup>.

Habitualmente, en los sujetos que han padecido algún episodio de TEV suelen identificarse varios factores, que predisponen a padecer la enfermedad, a los que se suma una causa puntual desencadenante. Los factores de riesgo clásicos incluyen la inmovilización, la cirugía, el embarazo o puerperio, la parálisis, el encamamiento y el empleo de anticonceptivos orales<sup>216,217</sup>. En la tabla 1, se resumen los principales factores de riesgo de ETEV.

Se puede identificar al menos un factor de riesgo en más del 80% de los pacientes con ETEV, pero además es muy frecuente encontrar más de un factor de riesgo implicado. En torno a un 50% de los eventos trombóticos en pacientes con trombofilias hereditarias, se asocian a la presencia añadida de algún factor adquirido (cirugía, encamamiento o anticonceptivos orales, entre otros)<sup>218,219</sup>.

**Tabla 1.** Factores de riesgo del tromboembolismo venoso. Tomada de Juretschke Moragues y Barbosa Ayúcar<sup>215</sup>

<i>Adquiridos</i>	<i>Genéticos</i>	<i>Mixtos</i>
Edad	Déficit de antitrombina	Hiperhomocistinemia
Inmovilización	Déficit de proteína C	Niveles elevados de factor VIII C
Cirugía	Déficit de proteína S	Niveles elevados de factor IX C
Neoplasias	Factor V Leiden	Niveles elevados de factor XI
Embarazo y puerperio	Disfibrinogenemia	Resistencia a la proteína C
Fármacos	Protrombina 20210A	activada sin factor V Leiden
Anticonceptivos		Niveles elevados de fibrinógeno
no		
orales		
Tratamiento hormonal		
sustitutivo		
Antipsicóticos		
Síndrome antifosfolípido		
TEV previa		

Abreviaturas: TEV= tromboembolia venosa

## **2.1. Factores de riesgo congénitos**

En cerca de la mitad de los pacientes que sufren un episodio de TEV puede identificarse un marcador genético de trombofilia. Es probable que en pocos años más, en la mayoría, si no en todos, los pacientes con TEV pueda identificarse un marcador genético predisponente, incluso cuando la trombosis haya sido precipitada por una situación de riesgo elevado<sup>220</sup>. Los casos más frecuentes de este apartado son la mutación del factor V Leiden y del gen de la protrombina, entre ambos justifican hasta un 50% de los episodios por factores de riesgo congénitos. Defectos en la proteína S y C y antitrombina III les siguen en prevalencia<sup>221,222,223</sup>.

### **2.1.1. Déficit de antitrombina**

La antitrombina (AT) es una glucoproteína perteneciente a la superfamilia de las serpinas que se sintetiza en el hígado. Es el inhibidor encargado de inactivar la trombina y otras enzimas de coagulación (factores Xa, IXa, XIa, XIIa y calicreína, entre otros), lo que le convierte en uno de los reguladores fisiológicos más importantes de la formación de fibrina. La inhibición promovida por la AT es acelerada por la heparina y los proteoglicanos localizados en la pared del vaso sanguíneo<sup>224,225,226</sup>.

Existen dos tipos de déficit de AT. La tipo I tiene una disminución paralela de la actividad funcional y del nivel antigénico de la proteína como consecuencia de una disminución de su síntesis. La tipo II cursa con disminución de la actividad funcional y niveles antigénicos normales, provocada por una alteración funcional de la molécula.

El riesgo de TEV asociado al déficit de AT es 50 veces superior al de la población general. La prevalencia del defecto de AT en la población general oscila entre el 0,02% y 0,3%<sup>227</sup>, y se ha estimado alrededor del 1% en pacientes con TEV<sup>228</sup>.

La deficiencia de AT se transmite de manera autosómica dominante. La mayoría de los afectados son heterocigotos, con niveles de AT que oscilan entre un 40% y un 70%<sup>229</sup>. El déficit homocigoto es una situación rara y casi exclusiva del tipo II con defecto en el lugar de unión a la heparina<sup>230</sup>.

### 2.1.2. Déficit de proteína C

La proteína C (PC) es una glicoproteína vitamina K dependiente que se sintetiza en el hígado y se activa en la membrana de las células endoteliales por el complejo trombina-trombomodulina. La PC activada (PCA) inactiva los factores Va y VIIIa, deteniendo de ese modo la coagulación. Para ser eficaz, la PCA necesita formar un complejo en la superficie de la membrana con la proteína S<sup>231,232</sup>.

La incidencia de la deficiencia de PC en pacientes con TEV es del 3%, aproximadamente<sup>228</sup>. El déficit de PC se asocia con una elevación del riesgo de TEV entre dos y seis veces.

Se han descrito dos tipos de deficiencias heterocigotas de PC. En un caso, el proceso cursaría de manera asintomática, mientras que en el otro las complicaciones trombóticas serían frecuentes. Esta hipótesis se establece debido a la diferencia en la prevalencia de esta alteración según las series analizadas<sup>233,234</sup>. Podría ser necesaria la presencia de una anomalía genética adicional para la aparición frecuente de trombosis en estos casos. De hecho,

algunos artículos objetivaron que la frecuencia de factor V Leiden es mucho mayor en sujetos sintomáticos heterocigotos para la deficiencia de PC que en la población general<sup>235</sup>.

### 2.1.3. Déficit de proteína S

La proteína S (PS), el principal cofactor de la proteína C activada, es una glucoproteína vitamina K dependiente. Se sintetiza en el hígado y en las células endoteliales, megacariocitos y células de Leydig. El 40% de la PS está en forma libre en el plasma, mientras que el resto permanece ligado a la fracción C4b del complemento (C4b-BP) y no actúa como cofactor de la PCA. La PS actúa formando un complejo PCA-PS que se une a la membrana y hace que los factores Va y VIIIa sean más accesibles a la acción proteolítica de la proteína C activada<sup>236</sup>.

La deficiencia de PS es un trastorno de transmisión autosómica dominante. La incidencia en pacientes con TEV no seleccionados oscila entre 1-2,2%<sup>237</sup>. La evidencia de su asociación a una mayor posibilidad de eventos trombóticos es menor que en el caso de la PC y el riesgo no ha podido ser cuantificado de modo claro<sup>238</sup>.

Hay dos tipos de deficiencia de PS, uno cuantitativo (tipo I), con disminución de PS libre, del antígeno y de la actividad funcional, y un defecto funcional (tipo II) con disminución de actividad y niveles normales de antígeno; el tipo I tendría dos subtipos caracterizados por presentar niveles normales o bajos de PS total<sup>239</sup>.

Se han descrito dos grandes delecciones en pacientes con deficiencia tipo I y diferentes mutaciones puntuales o pequeñas inserciones o delecciones en otros

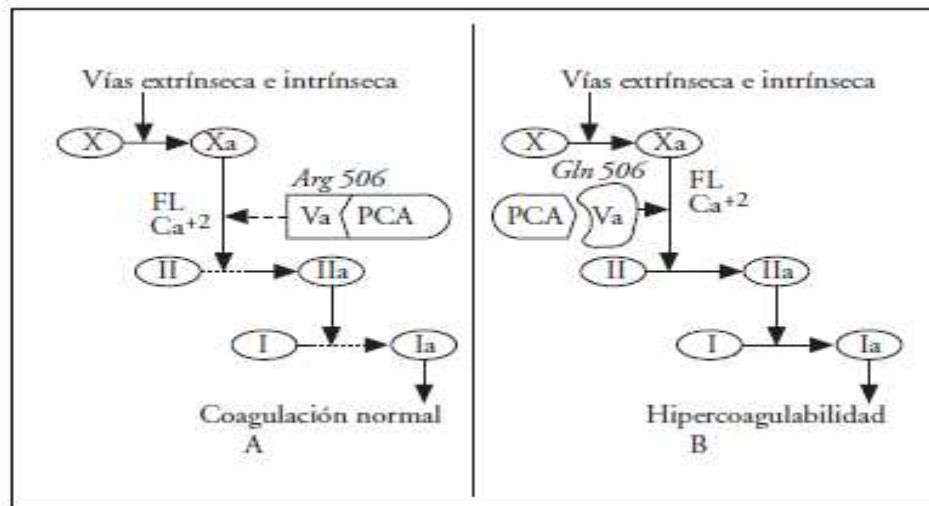


pacientes de distintos tipos. En una proporción importante de pacientes, no se puede detectar defecto alguno en el gen de la PS que explique el déficit<sup>240</sup>.

#### 2.1.4. Factor V Leiden

Dahlback et al<sup>241</sup> demostraron que el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) tras la adición de PCA se alargaba menos en algunos pacientes con historia personal y familiar de TEV que en sujetos sanos. A este nuevo defecto congénito se le denominó resistencia a la PCA (RPCA). Poco tiempo más tarde se demostró que, en aproximadamente el 80% de los casos, la alteración responsable de la RPCA es una sustitución en la molécula del factor V de la arginina en posición 506 por glutamina (Arg506Gln), mutación que fue denominada factor V Leiden<sup>242</sup>. Esta sustitución es la consecuencia de una mutación puntual (G por A) en el nucleótido 1691 del gen del factor V.

La sustitución de la Arg506Glu en el factor V Leiden provoca una resistencia de esta molécula a la degradación por la PCA<sup>243</sup> (Figura 5).



**Figura 5.** Efecto de la proteína C activada (PCA) sobre la cascada de la coagulación. A: si el factor V es normal, la PCA se encarga de su hidrólisis regulando la formación de trombina. B: si el individuo presenta un factor V Leiden, se impide la hidrólisis por la PCA, incrementándose la formación de trombina y desencadenando un estado de hipercoagulabilidad. Tomada de Barhoover y Kalafatis<sup>244</sup>.

La mutación del gen del factor V se transmite de manera autosómica dominante. Se han publicado casos de sujetos homocigotos en los que el riesgo de padecer TEV es más de 90 veces superior al de la población normal<sup>245,246</sup>. Aunque la prevalencia de la mutación en la población caucásica es muy alta, oscilando entre 2-8%, desciende en otras razas como la africana o asiática. En España, la prevalencia en la población general es del 3% y en pacientes no seleccionados con TEV es aproximadamente del 10%<sup>247,248,249</sup>.

Esta mutación puede asociarse a otras, provocando un aumento todavía mayor del riesgo de ETEV<sup>250,251,252</sup>. La resistencia a la proteína C sin factor V Leiden también se considera un factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular y

TVP, aunque su identificación parece reservada en la actualidad a centros de investigación<sup>253</sup>.

#### 2.1.5. Mutación G20210A de la protrombina

En 1996, se describió una variante genética de la protrombina asociada a un riesgo tres veces superior de padecer TEV. La anomalía consiste en una mutación (G por A) en el nucleótido 20210 del gen. Esta variante se asocia con un incremento de los niveles de protrombina en plasma, que puede ser responsable del aumento del riesgo de TEV.

La proporción de heterocigotos en la población blanca (extremadamente raro en negros) varía de un 0,7 a un 6,5%, siendo la prevalencia más alta la de la población española<sup>254</sup>.

Los heterocigotos tienen un mayor riesgo de TVP en extremidades<sup>255</sup>, trombosis venosa portal idiopática<sup>256</sup>, TVP y complicaciones obstétricas durante el embarazo<sup>257</sup>, trombosis venosa cerebral especialmente en consumidoras de anticonceptivos orales, y, probablemente, mayor riesgo de trombosis arterial como *ictus* en sujetos jóvenes e infarto de miocardio<sup>258,259,260</sup>.

#### 2.1.6. Factor VIII

Los niveles elevados de factor VIII se han identificado como factor de riesgo para el TEV<sup>261,262</sup>. Resulta una alteración relativamente frecuente, se encuentra hasta en un 10% de los sujetos de la población general y en el 25% de los pacientes con TEV<sup>263</sup>.

Hay estudios que sugieren que los niveles elevados de factor VIII después de haber sufrido el primer episodio de TEV son un factor de riesgo importante para presentar recurrencias<sup>264</sup>.

Las personas con unos niveles de factor von Willebrand por encima de 150 UI/dl tienen tres veces más riesgo que aquellas personas con niveles por debajo de 100 UI/dl<sup>265</sup>.

#### 2.1.7. Hiperhomocisteinemia

Tanto congénita, como adquirida (deficiencia de vitamina B6, B12 o ácido fólico), resulta un conocido factor de riesgo independiente para aterosclerosis y, en la actualidad, también se considera un factor de riesgo para ETV<sup>266,267</sup>

La causa más frecuente de hiperhomocistinemia grave es el déficit homocigoto de la enzima cistationina-β-sintasa (CBS), que tiene una frecuencia en la población general de 1:200.000 a 1:335.000<sup>268</sup>.

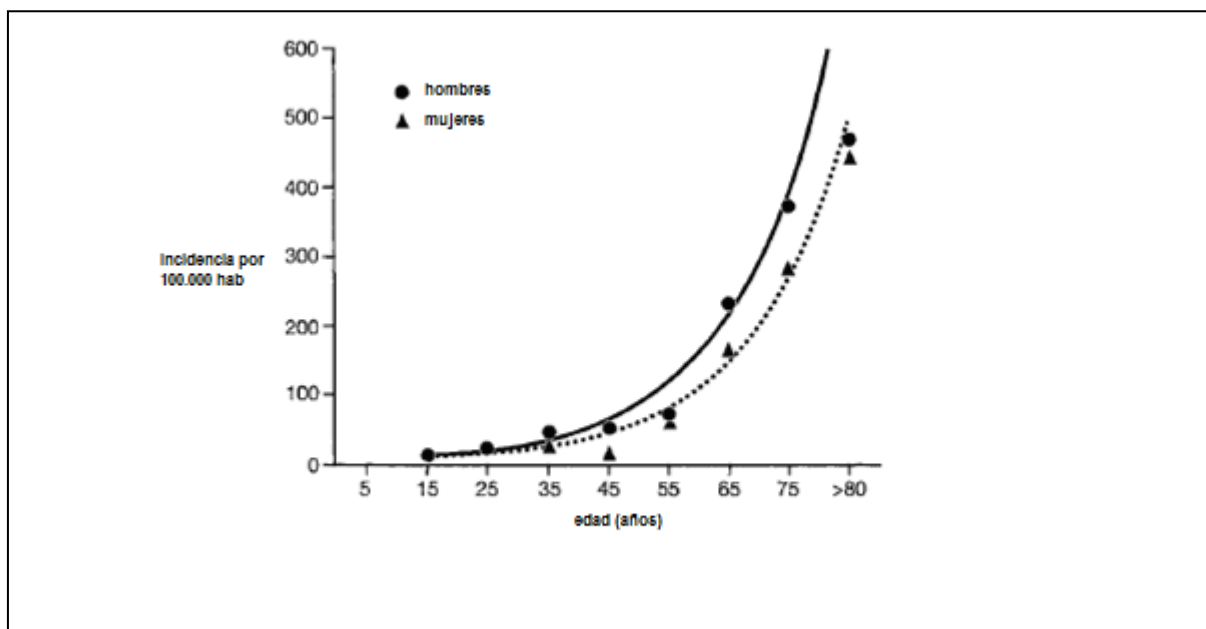
#### 2.1.8. Otros

Otras posibles alteraciones podrían proporcionar un mayor riesgo de ETEV, pero no han sido suficientemente estudiadas, como la deficiencia del cofactor 2 de la heparina<sup>269</sup>, deficiencia de plasminógeno<sup>270</sup>, disfibrinogenemia<sup>271</sup> o deficiencia de factor XII (Hagerman)<sup>272,273</sup>.

## 2.2. Factores de riesgo adquiridos

### 2.2.1. Edad

La incidencia de la tromboembolia venosa aumenta con la edad. En la población infantil, la incidencia es sumamente baja, en torno a un caso por 100.000 habitantes y año, mientras que en los sujetos mayores de 75 años, alcanza casi el 1% anual<sup>210</sup> (figura 6). Se cree que es fruto de una combinación de múltiples factores: inmovilización, disminución del tono muscular, mayor frecuencia de enfermedades graves y tumorales en ancianos, entre otros.



**Figura 6.** Relación entre la edad y la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa. Modificado de Anderson et al<sup>274</sup>.

### 2.2.2. Inmovilidad

La inmovilidad, el reposo prolongado y el encamamiento son otras situaciones médicas frecuentes que predisponen a padecer un episodio agudo de trombosis y justifican la elevada incidencia de TEV. Se da en pacientes con

algún tipo de parálisis o con vendajes escayolados, e incluso en sujetos sanos que hacen viajes prolongados, en los que el riesgo puede ser hasta tres veces mayor<sup>275</sup>. Este hecho parece justificar también el aumento en el riesgo de padecer un episodio de TEV en ciertos trastornos como el infarto cerebral, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>276</sup>.

### 2.2.3. Embarazo y puerperio

Nordstrom et al<sup>211</sup> encontraron una incidencia de TEV para las mujeres menores de 30 años de 0,075 por 1.000 mujeres y año. En las gestantes, parece apreciarse un riesgo elevado de ETV, fundamentalmente por la resistencia a la proteína C activada que se exhibe durante los dos últimos trimestres del embarazo<sup>277</sup>. En diversos estudios se ha observado un aumento de hasta cuatro veces en el riesgo de ETEV durante el embarazo<sup>278</sup>.

Durante el puerperio la incidencia aproximada de enfermedad tromboembólica oscila entre el 2,3 y el 6,1 por cada 1.000 mujeres, con un riesgo de TEV de tres a cinco veces mayor en el puerperio que durante el embarazo<sup>279</sup>.

### 2.2.4. Cirugía y traumatismos

El riesgo de padecer un episodio agudo de TVP se incrementa considerablemente en pacientes sometidos a cirugía, particularmente en la cirugía ortopédica y la neurocirugía. En la cirugía de rodilla y de cadera el riesgo de TEV puede alcanzar entre el 30 y el 50%<sup>280,281</sup>.

En la actualidad se consideran las siguientes categorías de riesgo quirúrgico<sup>282</sup>:

a) *Bajo riesgo*: pacientes menores de 40 años, con anestesia general durante menos de 30 minutos y cirugía torácica o abdominal menor. Sin profilaxis tienen riesgo de TVP <1% y de TEP <0,01%.

b) *Riesgo moderado*: pacientes menores de 40 años sometidos a cirugía mayor sin factores de riesgo adicionales, pacientes entre 40-60 años con cirugía no mayor y ausencia de factores de riesgo adicionales o pacientes de cualquier edad sometidos a cirugía menor con cualquier otro factor de riesgo clásico adicional (ETV previa, obesidad, fallo cardíaco, parálisis o hipercoagulabilidad congénita, entre otros). Sin profilaxis tienen un riesgo de TVP proximal entre un 2 – 10% y un 0,1 - 0,7% de TEP fatal.

c) *Alto riesgo*: cirugía mayor en enfermos de más de 40 años o cirugía menor en mayores de 60 años y con factor de riesgo adicional. Tienen un riesgo de TVP de un 10 – 20 % y un 4 – 10% de TEP.

La profilaxis reduce de forma significativa la aparición de ETV en el postoperatorio inmediato y los siguientes días, aunque el riesgo persiste al menos durante los tres siguientes meses, con una incidencia de TVP en torno al 2,2% y TEP de un 0,05%<sup>283</sup>, incidencia que se reduce cuando se continúa la profilaxis durante cuatro a seis semanas tras cirugía ortopédica-prótesis de cadera o rodilla<sup>284</sup>.

La ETV es especialmente frecuente en pacientes politraumatizados, sobre todo con fracturas de huesos largos<sup>285</sup>. Asimismo, el riesgo de TEV se ve aumentado en cualquier tipo de paciente que ha sufrido un traumatismo mayor, oscilando entre el 80% para los que presentan fracturas de fémur y el 54% para los que presentan traumatismos craneoencefálicos<sup>265</sup>.

### 2.2.5. Enfermedades neoplásicas

La ETV aparece en un 10% de pacientes con neoplasia<sup>286</sup> y se objetiva una neoplasia hasta en el 20% de pacientes con TVP<sup>287,288</sup>.

La incidencia de neoplasia futura es superior entre pacientes con TVP en los que no se consigue identificar otro factor de riesgo, tal y como han demostrado numerosos estudios<sup>289,290,291,292</sup>.

Salvo pacientes con TVP idiopática recurrente o presencia de algún dato “guía”<sup>293</sup>, no se considera indicado la búsqueda intensiva de neoplasia subyacente<sup>294,295</sup>. Los tumores con mayor tasa de ETV son el cáncer de ovario, cerebro o páncreas y el linfoma<sup>296</sup>. Suele aparecer de forma temprana en pacientes con cáncer de páncreas o próstata y de forma tardía en tumores de mama, pulmón o cerebro<sup>297</sup>. La detección de ETV en pacientes neoplásicos se considera factor de mal pronóstico, con mayor incidencia en enfermedad metastásica<sup>298</sup>.

### 2.2.6. Fármacos

#### 2.2.6.1. *Anticonceptivos orales*

Se describió su asociación por primera vez en 1961<sup>299</sup>. La incidencia de TEV parece encontrarse muy relacionada con la dosis de estrógenos de cada formulación, si bien el componente en progestágenos también tiene que ver con el riesgo de TEV. De hecho, los anticonceptivos de tercera generación que contienen desogestrel o gestoden tienen incluso un riesgo de trombosis superior al que confieren los de segunda generación que contienen levonorgestrel<sup>300,301</sup>.



La anticoncepción oral es la causa más importante de ETV en mujeres jóvenes, con una incidencia de 1–4/10.000<sup>302</sup>, *odds ratio* de 4,15 en Europa y 3,25 en países en desarrollo, según datos de la Organización Mundial de la Salud<sup>303</sup>.

El riesgo de trombosis se incrementa durante los cuatro primeros meses de consumo y desciende a niveles previos pasados tres meses de su abandono<sup>304</sup>.

#### 2.2.6.2. *Tratamiento hormonal sustitutivo*

Se asocia con un aumento entre dos a cuatro veces del riesgo de ETEV<sup>305</sup>. Parece que dicho incremento sucede al iniciar la terapia y conforme avanza el tiempo de tratamiento, el riesgo podría disminuir o incluso invertirse<sup>306</sup>.

#### 2.2.6.3. *Tamoxifeno*

Podría incrementar el riesgo de ETV, especialmente en régimen de poliquimioterapia<sup>307</sup>, si bien existen resultados más fiables sólo en mujeres premenopáusicas<sup>308</sup>.

#### 2.2.6.4. *Antipsicóticos*

La asociación entre estos fármacos y el TEV ha sido demostrada en un estudio de casos controles muy amplio, en el que los autores objetivaron que el riesgo era variable en función del tiempo de exposición al fármaco y del tipo de antipsicótico administrado<sup>309</sup>.

### 2.2.7. Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un cuadro clínico caracterizado por la asociación de trombosis, abortos de repetición, trombopenia y presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF)<sup>310</sup>. Puede aparecer de manera aislada, *SAF primario*, o asociado a una serie de situaciones clínicas, como el lupus eritematoso sistémico, otras conectivopatías, exposición a diversos fármacos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, infecciones víricas o bacterianas, síndromes linfoproliferativos y paraproteinemias (*SAF secundario*).

El primer anticuerpo identificado como marcador de riesgo trombótico fue el anticoagulante lúpico (AL), que interfiere *in vitro* con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Con posterioridad, se describieron los anticuerpos anticardiolipina (ACA), que van dirigidos contra un complejo constituido por formas insolubles de cardiolipina y una proteína plasmática con propiedades anticoagulantes, la  $\beta$ 2-glucoproteína<sup>311</sup>. Recientemente se han identificado AAF que reconocen la protrombina, la trombomodulina y la anexina V. Los episodios trombóticos pueden ser de localización venosa o arterial y también pueden afectar a la microcirculación, siendo las localizaciones más frecuentes las trombosis venosas de extremidades inferiores y las cerebrales.

En nuestro país, aproximadamente el 5% de los pacientes diagnosticados de TEV tienen AAF, mientras que sólo se detecta en el 1-2% de la población sana<sup>223</sup>.

#### 2.2.8. Insuficiencia cardíaca

Se considera de alto riesgo la fibrilación auricular, situaciones que cursan con deterioro de la función ventricular izquierda y pacientes con insuficiencia cardíaca derecha<sup>312</sup>.

#### 2.2.9. Otros

Existen otros factores que pueden elevar el riesgo de ETEV, como las bajas temperaturas<sup>313</sup>, síndrome nefrótico, síndromes de hiperviscosidad (hipergamaglobulinemia, hiperfibrinogenemia, leucemia mielomonocítica y anemia de células falciformes), y otros síndromes mieloproliferativos. Con respecto al tabaquismo, los resultados no son definitivos<sup>314,315</sup>.

### **3. POSIBLES VÍNCULOS ENTRE EL SÍNDROME DE APNEAS/HIPOPNEAS DEL SUEÑO Y LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA**

#### **3.1. Síndrome de apneas del sueño y procoagulabilidad**

El desarrollo de un estado procoagulante en el SAHS ha sido analizado de manera más o menos extensa por varios trabajos previos, centrados en el aumento de diversos biomarcadores.

En comparación con sujetos sin SAHS, los pacientes con apneas-hipopneas del sueño tienen niveles elevados de diferentes sustancias procoagulantes como el fibrinógeno<sup>316,317,318</sup>, factor VII activado (VIIa), factor XIIa o complejos trombina/antitrombina<sup>319</sup>. El factor inhibidor de activación del plasminógeno (PAI-1), una enzima que favorece la inhibición del proceso de fibrinólisis, se encuentra también elevado en pacientes con SAHS, relacionándose además con el índice de apneas y con un mayor grado de desaturación nocturna<sup>320</sup>. La actividad plaquetaria está también aumentada en los pacientes con apnea del sueño, según diversos estudios<sup>321</sup>.

Von Kanel et al<sup>322</sup> objetivaron un incremento en los niveles plasmáticos del factor von Willebrand (VWF), molécula que promueve la adhesión plaquetaria al endotelio vascular mediante la estabilización del factor VIII. Asimismo, observaron un aumento del factor soluble tisular, que participa en el inicio del proceso de coagulación, mediante su unión al factor VII activado. Estos cambios se correlacionaron con alteraciones tales como la fragmentación del sueño y la eficiencia del mismo, y el número de arousals. El mismo grupo valoró los niveles de PAI-1 y dímero D a lo largo de 24 horas en pacientes con SAHS y lo comparó con un grupo control, observando unos niveles

significativamente mayores tanto de factor inhibidor de activación del plasminógeno como de dímero-D en los enfermos con apneas-hipopneas del sueño, incluso después del ajuste por el resto de factores de riesgo de ETEV conocidos<sup>323</sup>. Además, los niveles de PAI-1 mantienen una relación directamente proporcional con el índice de apneas-hipopneas (IAH), es decir, con la gravedad del SAHS<sup>324,325,326</sup>. Este marcador ha sido quizás uno de los más estudiados debido a su posible papel como predictor de fenómenos aterotrombóticos, incluido el infarto de miocardio<sup>327</sup>. Otro artículo relativamente reciente de Mehra et al<sup>328</sup> identificó también un aumento significativo en los niveles de PAI-1 y fibrinógeno en los pacientes con SAHS, incluyendo a enfermos con SAHS leve.

Por todo lo mencionado, el aumento de estos biomarcadores sanguíneos se interpreta como un posible contexto procoagulante que parece evidenciado en los pacientes con SAHS.

### **3.2. Síndrome de apneas/hipopneas del sueño y enfermedad tromboembólica venosa**

Si bien el estado procoagulante asociado al SAHS ha sido considerado de manera más o menos extensa, apenas se han publicado datos sobre la posible relación entre el SAHS y la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Hace más de 30 años, los grupos de Godfrey et al<sup>329</sup> y Mc Gregor et al<sup>330</sup> sugirieron la existencia de una posible relación entre el denominado síndrome de Pickwick y el embolismo pulmonar, si bien las limitaciones de ambos estudios y la falta de un adecuado diagnóstico de SAHS hacen que sus resultados sean poco valorables. Años más tarde, Hasegawa et al<sup>331</sup> publicaron una

serie de siete pacientes en los que no pudieron extraer resultados concluyentes en torno a la posible relación entre la ETEV y el SAHS.

En el 2002, Arnulf et al<sup>332</sup> estudiaron 68 pacientes con ETEV y observaron una prevalencia de SAHS (definido por un IAH mayor de 15) del 63%, que resultaba muy superior a la descrita en la población general para el mismo intervalo etario.

Posteriormente, Ambrosetti et al<sup>333</sup> analizaron de forma prospectiva la incidencia de ETEV en pacientes diagnosticados de SAHS mediante polisomnografía, a lo largo de los tres primeros años tras el diagnóstico. La incidencia de TVP y de TEP fue de 0,8 y 0,4 por cada 100 pacientes/año, mayor que las incidencias estudiadas en estudios de la población general (aproximadamente 0,05 y 0,01 por 100 pacientes/año).

El trabajo más reciente del que tenemos constancia previo a la publicación del nuestro es el de Epstein et al<sup>334</sup>, en el que determinaron la prevalencia de SAHS mediante el cuestionario de Berlin en pacientes sometidos a una angioTC para descartar TEP, sirviendo de grupo control aquellos en los que la prueba de imagen resultó negativa. Observaron una mayor prevalencia de roncopatía y de riesgo de SAHS en el grupo con TEP comparado con el grupo sin tromboembolismo.

Reconocida la relevancia clínica del síndrome de apneas-hipopneas del sueño y de la enfermedad tromboembólica venosa, así como la existencia de indicios sólidos que sugieren que las apneas-hipopneas del sueño puedan asociarse a un estado de hipercoagulabilidad, resulta necesario disponer de protocolos clínicos que evalúen, de forma adecuada, la relación entre ambas entidades.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## HIPÓTESIS

### 1. Hipótesis conceptual

La hipoxemia, la fragmentación del sueño y el esfuerzo inspiratorio que acompañan a las apneas e hipopneas obstructivas favorecen el desarrollo de un estado pro-coagulante que constituye un factor de riesgo para sufrir un tromboembolismo pulmonar.

### 2. Hipótesis operativa

El índice de apneas-hipopneas (IAH) de los pacientes con tromboembolismo pulmonar es mayor que el de sujetos control la población general.

### 3. Hipótesis estadística

- **Hipótesis nula:** El intervalo de confianza de la razón de probabilidades (*odds ratio*) ajustada para los factores de riesgo convencionales para la asociación entre un índice de apneas-hipopneas elevado y la presencia de tromboembolismo pulmonar no supera la unidad.
  
- **Hipótesis alternativa:** El intervalo de confianza de la razón de probabilidades (*odds ratio*) ajustada para los factores de riesgo convencionales para la asociación entre un índice de apneas-hipopneas elevado y la presencia de tromboembolismo pulmonar supera la unidad.



## OBJETIVOS

### 1. Objetivo principal:

Calcular la prevalencia de un índice de apneas-hipopneas elevado en enfermos con tromboembolismo pulmonar y compararla con la de un grupo control apareado para edad, sexo e índice de masa corporal.

### 2. Objetivos secundarios:

- Comparar las características y parámetros de sueño entre pacientes con tromboembolismo pulmonar y sujetos control.
- Analizar la relación entre el tromboembolismo pulmonar y un índice de apneas-hipopneas elevado, para distintos puntos de corte.
- Cuantificar la intensidad de la asociación entre el índice apneas-hipopneas y el riesgo de tromboembolismo pulmonar.
- Calcular si la combinación de un índice de apneas-hipopneas elevado y somnolencia diurna excesiva constituye un factor de riesgo independiente para tromboembolismo pulmonar.
- Analizar la magnitud de la asociación entre un índice de apneas-hipopneas elevado y el riesgo de tromboembolismo pulmonar en el subgrupo de pacientes sin factores de riesgo clásicos que han sufrido un primer episodio embólico.
- Evaluar la contribución de la actividad física cotidiana como factor de riesgo de tromboembolismo pulmonar.

Consideramos que nuestro trabajo puede ser útil para valorar el síndrome de apneas-hipopneas del sueño como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica, con las repercusiones clínicas que ello implica. Los resultados que hemos obtenido quedan expuestos en esta Tesis Doctoral, que desde su inicio fue pensada para optar al Grado de Doctor en Medicina.

### **III. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **A. SUJETOS DEL ESTUDIO**

Se incluyeron en este trabajo, de modo consecutivo, todos aquellos sujetos diagnosticados de tromboembolismo pulmonar mediante angiotomografía computarizada (angioTC) durante los doce meses previos, que se encontraban en seguimiento en las consultas monográficas de tromboembolismo pulmonar del Hospital Universitario La Paz, Madrid y del Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Para la selección de los participantes, se siguieron los criterios que se refieren a continuación:

### **1. Criterios de inclusión:**

- **Para el grupo de casos:**
  - Diagnóstico de tromboembolia pulmonar mediante angiotomografía computarizada de tórax en los 12 meses previos.
- **Para el grupo de controles:**
  - Sujetos procedentes de la población general apareados con el grupo casos por edad ( $\pm 2$  años), sexo e índice de masa corporal ( $\pm 2 \text{ Kg/m}^2$ ), obtenidos a partir de una muestra aleatorizada del censo poblacional de las dos áreas de estudio.
  - Ausencia de enfermedad tromboembólica conocida o identificada por anamnesis y exploración física, con una concentración plasmática de dímero-D normal.

## **2. Criterios de exclusión:**

- Imposibilidad de obtener el consentimiento informado.
- Supervivencia estimada inferior a 12 meses debido a comorbilidad grave.
- Necesidad de oxigenoterapia domiciliaria indicada por los criterios estándar.
- Exacerbación de cualquier enfermedad pulmonar que hubiera requerido ingreso en los últimos dos meses.
- Entorno sociofamiliar inadecuado.
- Incapacidad física o mental para realizar el seguimiento del estudio.

## **3. Criterios de retirada del estudio:**

- Falta de colaboración para las pruebas de las que constaba el estudio.
- Retirada del consentimiento informado en cualquier momento del

protocolo.

## **B. DISEÑO**

### **1. Diseño**

Para intentar establecer los objetivos enunciados en el primer capítulo, se planteó este estudio observacional con un diseño transversal, de casos y controles.

### **2. Tamaño muestral**

Tomando como referencia los trabajos de Arnulf et al<sup>332</sup> y Epstein et al<sup>334</sup>, asumiendo una prevalencia de SAHS del 30% en pacientes tras tener un TEP y del 15% en la población control, con un error alfa del 5% y una potencia del 80%, el tamaño necesario por cada grupo sería de 103, respectivamente, para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

### **3. Aspectos éticos**

Para la inclusión en el protocolo, todos los sujetos debieron firmar el consentimiento informado. Tanto la hoja informativa como el consentimiento informado y la hoja de abandono del estudio fueron aprobados por el comité de ética en la investigación clínica del Hospital Universitario La Paz (apéndices 1-3).

## C. PROCEDIMIENTOS

### 1. Características antropométricas

Los sujetos fueron medidos descalzos y con la cabeza y espalda apoyadas en el tallímetro para evitar la hiperextensión del cuello. Todos los participantes fueron pesados, con ropa ligera, en una báscula de precisión.

A partir de sus valores de peso y talla, se calculó el índice de masa corporal (IMC o “*body mass index*”), determinado por el cociente peso/talla<sup>2</sup> y expresado como Kg/m<sup>2</sup>.

De igual forma, se registró también la **circunferencia del cuello** de los pacientes, mediante cinta métrica flexible con utilización del sistema métrico internacional.

A su vez, se llevó a cabo la medida de la **tensión arterial** por el método auscultatorio, siguiendo las recomendaciones internacionales establecidas<sup>335</sup> (apéndice 4).

### 2. Variables clínicas

Se recogieron a partir de la historia clínica del paciente de la consulta monográfica de tromboembolismo pulmonar de los hospitales del estudio.

Se registraron hábitos tóxicos y comorbilidades significativas con impacto en el SAHS y la ETEV. Asimismo se recopiló el tratamiento habitual de los pacientes y sus dosis.

### 3. Poligrafía respiratoria

Se empleó un dispositivo portátil validado (*Stardust II; Respironics, Inc, USA*)<sup>336,364</sup>, efectuando un registro de sueño a los casos de tromboembolismo

pulmonar y a los sujetos control. Dicho polígrafo registra cinco variables: 1) Saturación de oxígeno mediante pulsioxímetro con captación de capilares en dedo; 2) Frecuencia cardíaca, mediante el mismo pulsioxímetro; 3) Flujo aéreo, mediante cánula de presión oronasal; 4) Esfuerzo respiratorio, a través de un sensor piezoeléctrico en banda torácica; y 5) Posición corporal, a través de sensores de posición en las bandas torácicas y en la propia unidad.

La fuente de energía del dispositivo consiste en una batería con funcionamiento mediante pilas de 9 V, lo que le permite una autonomía de 10 horas de registro de datos.

Dichos datos quedan recogidos en la memoria del dispositivo y posteriormente pueden ser descargados en un ordenador mediante un software específico para el análisis de los datos de sueño (*Stardust Host Software, Respironics, Inc., USA*). En todos los pacientes, se practicó una revisión manual de los resultados por parte de un facultativo especialista con formación en lectura de registros poligráficos de sueño.

Los eventos respiratorios se clasificaron como obstructivos, mixtos o centrales, según la presencia o no de esfuerzo respiratorio y sus características.

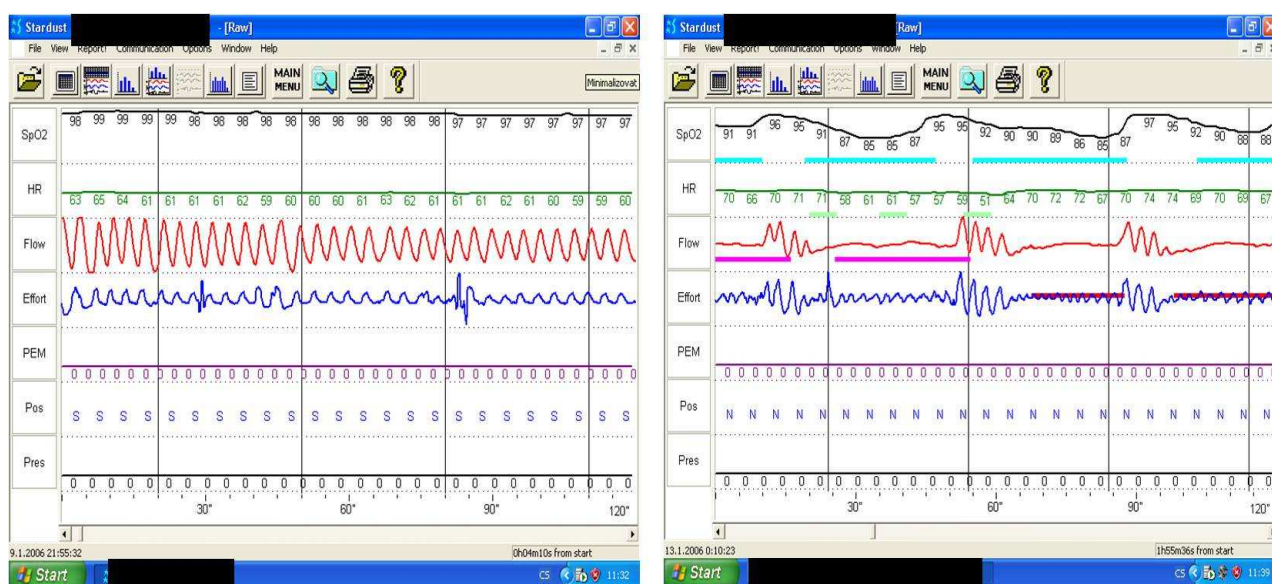
Se clasificaron como apneas aquellos eventos en los que se apreció un cese total o cuasitotal del flujo oronasal que durase más de 10 segundos. Las hipopneas se definieron como un descenso del flujo oronasal de más del 30% durante al menos 10 segundos, asociado a una bajada de la saturación arterial de oxígeno mayor del 3% con respecto al nivel basal previo al evento (figura 7).

El índice de apneas-hipopneas (IAH) fue establecido como el número de apneas e hipopneas por hora de registro. Se clasificaron como pacientes con apneas



obstructivas del sueño a aquellos con un IAH superior a  $10 \text{ h}^{-1}$ , con un porcentaje de apneas-hipopneas obstructivas superior al 80%.

De igual manera, se recogió la media de la saturación arterial durante la prueba y la saturación mínima registrada, así como el índice de desaturación y el porcentaje de tiempo durante el que la saturación se situó por debajo del 90%.



**Figura 7.** Captura de pantalla de polígrafo respiratorio Stardust II. Registro normal (izquierda) y con evidencia de apneas obstructivas con desaturaciones asociadas (derecha).

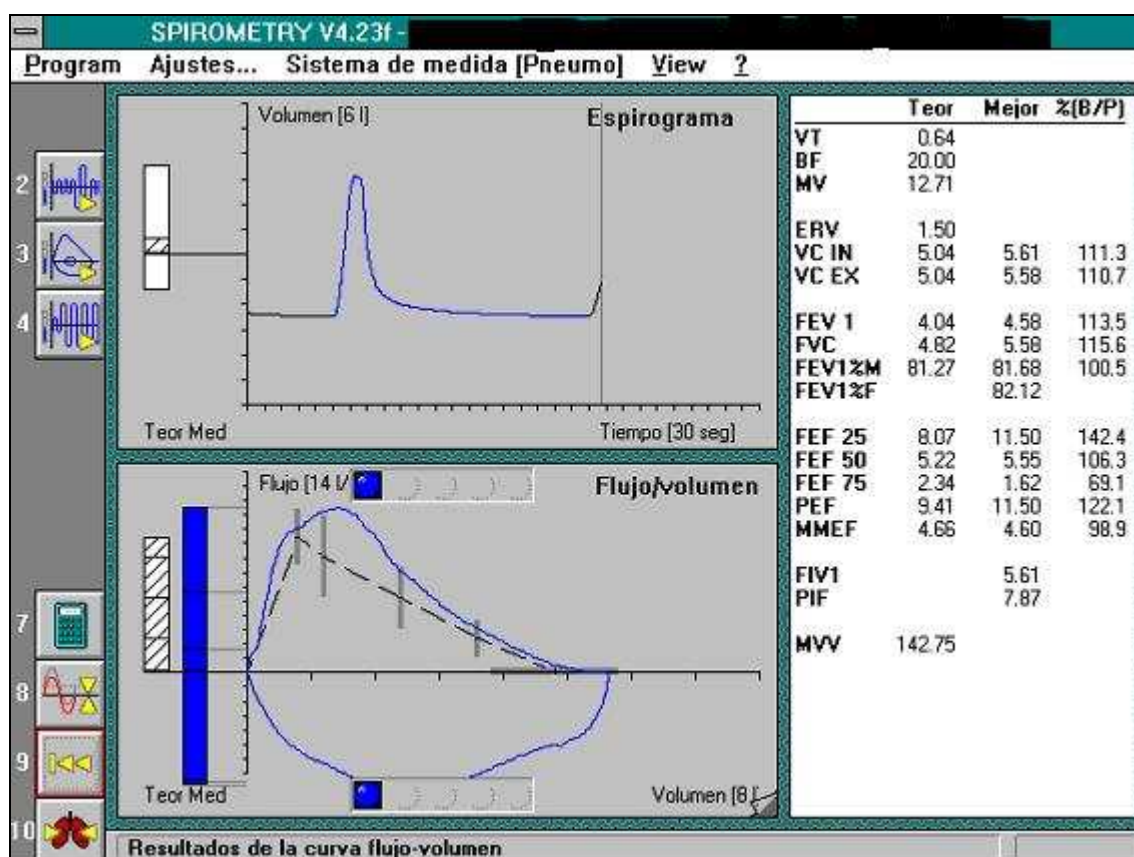
A los participantes se les explicó pormenorizadamente de forma presencial cómo se coloca el equipo. En su domicilio, el paciente debía colocarse el sensor de flujo, bandas, pulsioxímetro y sensores de posición conforme a las explicaciones recibidas y que se resumen en el apéndice 5.

#### 4. Espirometría

Se empleó un módulo de espirometría modelo MasterScope (Viasys, Würzburg, Alemania). Dicho equipo cumple todas las especificaciones requeridas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>337</sup>, por la "American Thoracic Society" (ATS)<sup>338</sup> y por la "European Respiratory Society" (ERS)<sup>339</sup>. Siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria con una jeringa de tres litros.

El procedimiento utilizado para la realización de la curva flujo-volumen forzada fue el descrito por la SEPAR. Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra y se les colocaba una pinza nasal. Eran necesarias un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho (figura 8).

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo ( $FEV_1$ ) se llevó a cabo según la normativa de la ATS (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml). Se tomaron como valores de referencia los propuestos por la Comunidad Europea del Carbón y del Acero<sup>339</sup>.



**Figura 8.** Registro de una maniobra de espiración forzada para la obtención de la curva flujo-volumen forzada

## 5. Análisis de sangre

Se extrajo sangre a todos los pacientes, tomando muestras para bioquímica, hemostasia-coagulación y hemograma, según los métodos estandarizados de extracción para los dos centros.

## 6. Cuestionarios de evaluación de sueño

Con el fin de analizar los parámetros más relevantes en relación a la calidad y cantidad de sueño y al grado de somnolencia diurna, se utilizaron tres formularios:

- a. *Cuestionario específico de sueño*. Cuestionario dirigido a la valoración de los hábitos de sueño y los síntomas compatibles con SAHS (apéndice 6).
- b. *Escala de somnolencia de Epworth*. Uno de los instrumentos más usados para detectar hipersomnia es la escala de somnolencia de Epworth<sup>340</sup>. Esta escala desarrollada en 1991 en inglés, ha sido validada en castellano (apéndice 7)<sup>341</sup>. Aunque algunos artículos alertan de la influencia en los resultados obtenidos por factores como la raza, edad y nivel socioeconómico, las diferencias encontradas parecen relacionadas con una mayor frecuencia de trastornos de sueño en ciertos grupos<sup>342</sup>.
- c. *Escala de somnolencia de la ASDA (American Sleep Disorder Association)*. Gradúa la somnolencia en tres niveles, en función de su gravedad, mediante criterios clínicos<sup>343,344</sup>. Se diferencian cuatro grados:
  - No somnolencia.
  - Somnolencia leve. Definida por episodios de somnolencia infrecuentes, que ocurren cuando se requiere escasa atención en la tarea desarrollada (descansando en una habitación, viendo TV, leyendo, viajando como pasajero,...). Estos síntomas conllevan una disfunción social y ocupacional leve.
  - Somnolencia moderada. Se caracteriza por episodios de sueño que suceden con regularidad durante actividades que requieren algún grado de atención. Algunos ejemplos son:

asistir a conciertos, cines, teatro o reuniones en grupo similares, trabajar con maquinaria o conducir automóviles, y vigilar niños. A menudo el individuo altera su comportamiento o toma otra serie de medidas (aumentar la ingestión de cafeína, echar la siesta, se impone a sí mismo limitar la conducción, evita asistir a conciertos, teatro...) para reducir el impacto de dicha somnolencia en la función social o laboral.

- Somnolencia grave. Describe episodios de sueño que se presentan diariamente y durante las actividades que requieren el mantenimiento de la atención. Algunos ejemplos son: comer, mantener una conversación personal directa, caminar y realizar actividades físicas o conducir un automóvil. La somnolencia grave genera un deterioro marcado de la función social o laboral. Así pues, la somnolencia afecta de manera significativa al comportamiento y ocasiona un perjuicio social. Se considera que dichos individuos tienen somnolencia patológica.

## **7. Cuestionarios de actividad física**

Se utilizó la versión corta del cuestionario internacional de actividad física (IPAQ, por sus siglas en inglés) (apéndice 8).

El IPAQ ha demostrado una buena correlación con la actividad física real, por lo que puede ser usada en protocolos de prevalencia de actividad física regional y nacional, donde se requiere mantener la vigilancia y monitorización poblacional<sup>345,346,347,348</sup>.

La información acerca de la disponibilidad del IPAQ en diferentes idiomas puede obtenerse en la página de *internet*, [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se). Se siguen pautas en el proceso de adaptación de traducción transcultural, con el objeto de que el cuestionario se adapte mejor a las diferencias culturales de los países en los que se aplique<sup>349</sup>.

Los resultados del cuestionario permiten estratificar la actividad física en tres niveles o categorías.

Categoría 1: actividad física baja. Se trata de individuos que no reúnen criterios para entrar en las categorías 2 ó 3, y se considera que son pacientes con bajo nivel de actividad.

Categoría 2: actividad moderada. Deben cumplir alguno de los criterios siguientes:

- Tres o más días de actividad física vigorosa, durante al menos 20 minutos al día.
- Cinco o más días de actividad moderada o caminar al menos 30 minutos al día.
- Cinco o más días con cualquier combinación de caminata, actividad de moderada intensidad o actividad vigorosa consiguiendo al menos 600 METS (*metabolic equivalent of task*)-minuto por semana.

Categoría 3: Alto nivel de actividad. Deben cumplir cualquiera de estos dos criterios:

- Actividad vigorosa al menos tres días, acumulando al menos 1500 MET-minuto/semana
- Siete días combinando caminata, actividad moderada o actividad vigorosa, consiguiendo al menos 3000 METS-minuto/semana

#### D. VARIABLES DEL ESTUDIO

- Datos de identificación: número/código del paciente (ej: TEPM 001), sexo (H/M), edad (años)/fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa).
- Hábitos tóxicos: fumador activo (si/no), índice de paquetes/año, gramos alcohol/día.
- Antecedentes patológicos: quedan reflejados en el apéndice 9.
- Exploración física: peso (kg), talla (metros), índice de masa corporal ( $\text{Kg/m}^2$ ), área de superficie corporal ( $\text{m}^2$ ), diámetro del cuello (cm), presión arterial sistólica/diastólica (mm de Hg).
- Exploración somnolencia diurna: puntuación escalas de Epworth, ASDA (no somnolencia/leve/moderada/grave), somnolencia al volante (no/ a veces/frecuentemente/siempre).
- Poligrafía respiratoria: tiempo válido del estudio (minutos), índice de apneas centrales/hora, número de apneas centrales, duración media de las apneas centrales (segundos), duración máxima de las apneas centrales (segundos), índice de apneas obstructivas/hora, número de apneas obstructivas, duración media de las apneas obstructivas (segundos), duración máxima de las apneas obstructivas (segundos), índice de apneas mixtas/hora, número de apneas mixtas, duración media de las apneas mixtas (segundos), duración máxima de las apneas mixtas (segundos), índice de hipopneas/hora, número de hipopneas, duración media de las hipopneas (segundos), duración máxima de las hipopneas (segundos), índice de apneas-hipopneas/hora, número de apneas-hipopneas, duración media de las apneas-hipopneas (segundos), duración máxima de las apneas-hipopneas (segundos),

índice de apneas-hipopneas en supino/hora, tiempo con saturación inferior al 90% (CT90) (minutos, %), saturación media nocturna (%), índice de desaturaciones (/hora), saturación mínima nocturna (%).

- Nivel de actividad física diaria (bajo/moderado/alto).
- Parámetros analíticos: perfil lipídico, glucemia, ácido úrico, hemograma, dímero D, factores de coagulación.
- Espirometría: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), relación FEV1/FVC.



## E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores se expresaron como la media  $\pm$  la desviación estándar o mediante porcentaje.

Se utilizó la *t de Student* para el análisis de diferencias entre grupos en las variables continuas y el test de *Chi* cuadrado para las variables cualitativas.

Para analizar la asociación entre los grupos y las variables estudiadas, se calculó la *odds ratio* (OR). Se estableció un intervalo de confianza del 95% en análisis univariante y los análisis multivariantes se calcularon mediante regresión logística.

Desarrollamos múltiples modelos de regresión logística con el objeto de ajustar la variable principal por edad, sexo, índice de masa corporal, circunferencia de cuello, tabaquismo, actividad física, función pulmonar y factores de riesgo conocidos de enfermedad tromboembólica (vuelos, neoplasias, fractura ósea, eventos tromboembólicos previos, enfermedad crónica grave, dislipemia, cirugía mayor, enfermedad cerebrovascular, inmovilización y embarazo/puerperio).

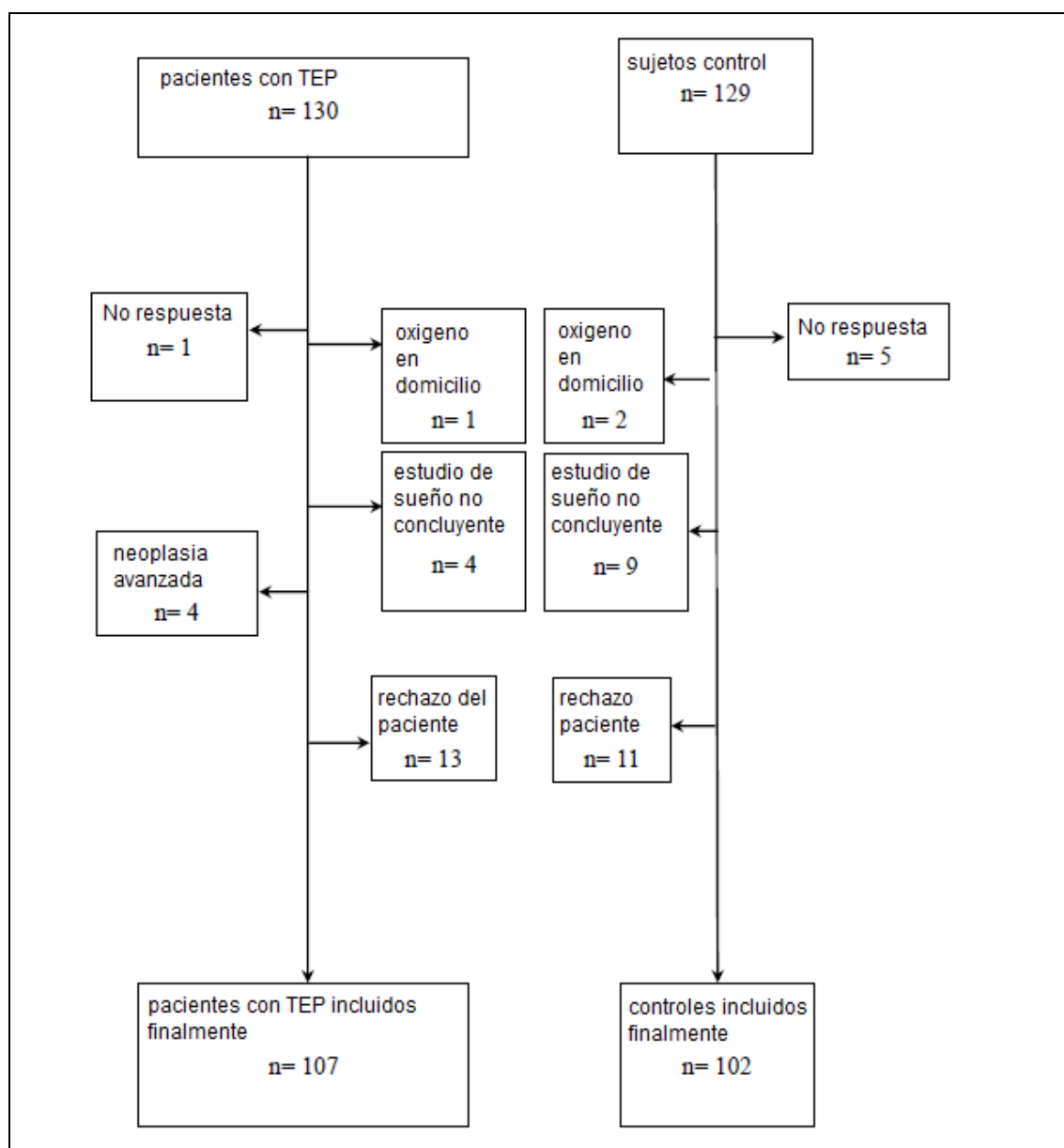
En todos los análisis, se asumió la significación estadística para un valor de *p* menor de 0,05.

Todos los análisis se hicieron con el software *Statistical Package for the Social Sciences*, versión 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **IV. RESULTADOS**

## A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

Se registraron dentro del estudio inicialmente 259 pacientes, de los cuales finalmente se incluyeron 209, como se puede observar en el diagrama de flujo del trabajo (figura 9).



**Figura 9.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el protocolo

Abreviaturas: TEP=tromboembolismo pulmonar

De los sujetos finalmente incluidos dentro del estudio, 107 fueron casos con un diagnóstico de TEP y 102 controles.

El 61,7% de los pacientes en el grupo TEP eran varones y el 57,8% en el grupo control. El 80,4% de los pacientes con TEP no eran fumadores en el momento del diagnóstico, mientras que este porcentaje era del 73,5% en el grupo control (tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución por sexo y hábito tabáquico de la población del estudio

		<b>Grupo TEP</b>	<b>Grupo control</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>				0,336
	Hombres %	61,7	57,8	
	Mujeres %	38,3	42,2	
<b>Tabaquismo</b>				0,156
	Fumador activo %	19,6	26,5	
	No fumador o exfumador %	80,4	73,5	

En la tabla 3 se exponen los resultados de variables antropométricas y el nivel de actividad y los de las pruebas funcionales respiratorias. Los participantes tenían un índice de masa corporal elevado en ambos grupos (27,6 en los pacientes con TEP y 26,4 en el grupo control).

No había diferencias significativas entre los dos grupos en las variables evaluadas, se trata pues de dos grupos homogéneos, salvo en el nivel de saturación diurna, en el que hallamos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), con una saturación más baja en el grupo TEP (96% vs 98%).

**Tabla 3.** Características generales de la población del estudio

	<b>Grupo TEP</b>	<b>Grupo control</b>	<b>p</b>
Edad (años)	57±15,4	54±14,7	0,099
Peso (kg)	75±14,8	72,6±13,4	0,263
Talla (m)	1,64±0,1	1,65±0,1	0,591
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,6±4,9	26,4±3,9	0,073
Diámetro cuello (cm)	39,1±3,9	38,3±3,7	0,133
Tabaco (paquetes/año)	33,5±22,9	26,6±22,3	0,12
Presión arterial sistólica (mm Hg)	128±21,3	130±18,9	0,479
Presión arterial diastólica (mm Hg)	77±10,9	77,9±10,4	0,592
Alcohol/día (gramos)	6,2±17	5,7±10,9	0,824
FVC (% predicho)	101,6±16,1	100±15,96	0,473
FEV <sub>1</sub> (% predicho)	98,7±16,4	97,8±18,5	0,731
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	78,4±8,3	78,7±8,9	0,778
SaO <sub>2</sub> diurna (%)	95,9±1,7	97,6±1,1	<0,001

Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal, FVC=capacidad vital forzada, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo, SaO<sub>2</sub>=saturación de oxihemoglobina

El nivel de actividad medido por METS, se estratificó en bajo, moderado o alto, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (tabla 4)

**Tabla 4.** Comparación de la actividad física habitual entre los dos grupos del estudio

Nivel de actividad física		Grupo TEP	Grupo control	p
	Baja	15	25	0,537
	Moderada	33	43	
	Alta	26	27	
METS total		4088,9±5997,7	3401,7±5030,3	0,426

**Descripción del grupo con tromboembolismo pulmonar**

En la tabla 5, se muestra la frecuencia de los factores de riesgo conocidos para ETEV en nuestra población de estudio. Cabría destacar una alta prevalencia de hipertensión arterial (39,3%), dislipemia (29,9%), comorbilidad de enfermedades consideradas mayores (19,8%), inmovilidad prolongada (19,6%), depresión-ansiedad (18,7%) y diabetes mellitus (14%).

Dentro de las comorbilidades, las más frecuentes fueron las de origen cardiovascular, sobre todo insuficiencia cardiaca congestiva y cardiopatía isquémica. Un 9,3% de los pacientes tenía un diagnóstico de neoplasia, siendo la más frecuente el carcinoma pulmonar (3 casos) y linfoma (2 casos).

**Tabla 5.** Frecuencia de los factores de riesgo conocidos para enfermedad tromboembólica venosa en el grupo de pacientes con tromboembolismo pulmonar.

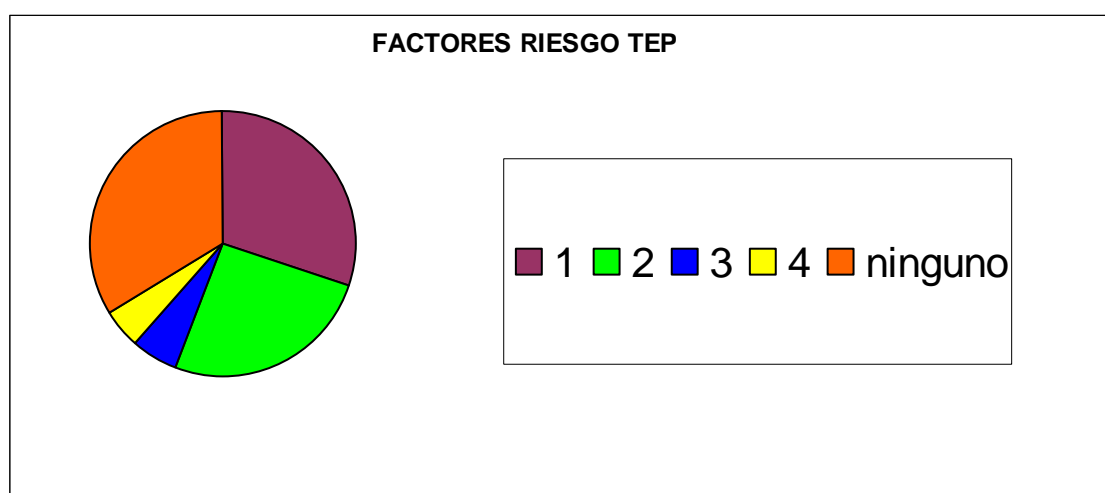
	Nº pacientes	Frecuencia
Hipertensión	42	39,3 %
Depresión/ansiedad	20	18,7 %
Diabetes mellitus	15	14 %
Dislipemia	32	29,9 %
Inmovilización prolongada	21	19,6 %
Cirugía mayor	9	8,4 %
Traumatismos	7	8,5 %
Fracturas	2	1,9 %
Neoplasias	10	9,3 %
Embarazo/puerperio	2	1,9 %
Síndrome antifosfolípido	0	0 %
ETEV previa	11	10,3 %
Viaje en avión de más de 6 horas	1	0,9 %
Comorbilidades mayores	21	19,8 %
Quemaduras	0	0 %
Accidente cerebrovascular	6	5,6 %
Anticonceptivos hormonales	4	3,7 %
Antipsicóticos	8	7,5 %
Tamoxifeno	1	0,9 %

En cuanto a la concurrencia de factores de riesgo para ETEV, un 29% presentaban un único factor de riesgo y un 25% dos factores concurrentes. Esta prevalencia descendía a un 5,6% y un 4,7% para tres y cuatro factores de riesgo concurrentes, respectivamente. En total, en 71 pacientes se constataron factores de riesgo y 36 no tenían factor de riesgo alguno de TEP asociado (tabla 6, figura 10).



**Tabla 6.** Distribución de los factores de riesgo concurrentes en los pacientes del grupo TEP

Factores riesgo		Nº pacientes	Frecuencia
	1	32	29,9 %
	2	27	25,2 %
	3	6	5,6 %
	4	5	4,7 %
	ninguno	36	33,6 %



**Figura 10.** Distribución del número de factores de riesgo concurrentes en los pacientes del grupo TEP

La demora entre el diagnóstico de TEP y la inclusión en el protocolo fue de 246 días de media.

## B. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS DEL ESTUDIO

### 1. Factores de coagulación y otros parámetros analíticos

Los factores de coagulación-hemostasia, que quedan resumidos en la tabla 7, mostraron diferencias estadísticamente significativas en el factor V, VII y VIII, siendo mayores los niveles de factores V y VIII en suero en el grupo TEP y menores en el factor VII.

**Tabla 7.** Comparación de los factores de coagulación-hemostasia entre los dos grupos del estudio

	Grupo TEP	Grupo control	p
Factor V (u/dl)	101,9±15,3	77,2±41,6	0,044
Factor VII (u/dl)	42,8±19,7	91,7±16,1	0,003
Factor VIII (u/dl)	158,9±71,5	105,3±17,8	0,049
Proteína C (u/dl)	101,6±23,2	95,6±13,5	0,664
Proteína S (u/dl)	108±16,24	107,3±24	0,969
D-dímero (ng/ml)	501±494	379±298	0,067

En lo referente a otros parámetros analíticos, se encontraron niveles más elevados en el grupo TEP de triglicéridos (144 vs 107,9 mg/dl, con  $p<0,001$ ) y ácido úrico (7,6 vs 5,1 mg/dl, con  $p=0,004$ ) y niveles más bajos de HDL (48,8 vs 57,6 mg/dl, con  $p<0,001$ ) (tabla 8).

**Tabla 8.** Comparación del perfil lipídico y hemograma entre los dos grupos del estudio.

Variable	Grupo TEP	Grupo control	p
Glucemia (mg/dl)	110,2 ± 31,1	105,7 ± 23,6	0,259
Triglicéridos (mg/dl)	144,8 ± 71	107,9 ± 49,8	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	207,8 ± 39,9	205,5 ± 33,8	0,661
HDL colesterol (mg/dl)	48,8 ± 12,4	57,6 ± 14,5	<0,001
LDL colesterol (mg/dl)	130,9 ± 31,3	124,8 ± 32,5	0,22
Ácido úrico (mg/dl)	7,6 ± 8,1	5,12 ± 1,3	0,004
Hemoglobina (g/dl)	15,2 ± 6,3	14,5 ± 1,3	0,254
Hematocrito (%)	46,8 ± 35,6	42 ± 3,9	0,188
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μl)	7 ± 2	6,8 ± 2	0,526
Neutrófilos (%)	57 ± 8,6	59,2 ± 9	0,082
Linfocitos (%)	31,3 ± 8,4	29,3 ± 8,3	0,097
Monocitos (%)	7,3 ± 8,4	5,6 ± 1,33	0,066
Eosinófilos (%)	2,8 ± 1,8	3,1 ± 1,8	0,224
Basófilos (%)	0,6 ± 0,6	0,4 ± 0,25	0,062
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μl)	246,8 ± 64,6	254,6 ± 77,4	0,446
VSG	15,9 ± 14	15,4 ± 12,9	0,786

Abreviaturas: HDL= *high density lipoprotein*, LDL= *low density lipoprotein*, VSG= velocidad de sedimentación globular

## 2. Características del sueño

En el grupo de pacientes con TEP, se efectuaron 107 poligrafías respiratorias, de las cuales en 11 el resultado no fue concluyente, por lo que se llevaron a cabo polisomnografías para confirmar el diagnóstico. En los 102 pacientes del grupo control se practicó una poligrafía respiratoria para descartar el diagnóstico de SAHS.

En cuanto a síntomas, sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la escala de somnolencia de ASDA, con menor somnolencia referida en el grupo control ( $p=0,002$ ), el resto de síntomas mostraron un comportamiento similar en ambos grupos (tablas 9 y 10).

**Tabla 9.** Comparación de las distintas escalas de somnolencia entre los dos grupos del estudio

	Grupo TEP	Grupo Control	p
Escala ASDA			0,002
No somnolencia (%)	51,42	76,28	
Leve (%)	35,51	19,58	
Moderada (%)	9,34	4,12	
Grave (%)	3,73	0	
Somnolencia al conducir			0,488
No (%)	83,67	91,57	
A veces (%)	14,28	7,36	
Frecuentemente (%)	1,02	0	
Siempre (%)	1,02	1,05	
Escala de Epworth	7,03±4,10	6,11±3,10	0,071

**Tabla 10.** Características del sueño referidas por los pacientes en los dos grupos del protocolo

	Grupo TEP	Grupo control	p
Despertares nocturnos			0,505
Nunca (%)	79,61	84,69	
A veces (%)	18,44	13,36	
Frecuentemente (%)	0,97	2,04	
Siempre (%)	0,97	0	
Levantarse a orinar			0,059
Nunca (%)	22,11	34,69	
A veces (%)	20,19	21,42	
Frecuentemente (%)	10,57	3,06	
Siempre (%)	47,11	40,81	
Cefalea matutina			0,333
Nunca (%)	70,19	80,61	
A veces (%)	19,23	14,28	
Frecuentemente (%)	4,82	2,04	
Siempre (%)	5,76	3,06	
Sueño no reparador			0,096
Nunca (%)	50	66,32	
A veces (%)	26,92	15,88	
Frecuentemente (%)	9,61	9,18	
Siempre (%)	13,46	7,14	
Ronquidos			0,226
Nunca (%)	20,19	32,65	
A veces (%)	23,07	21,42	
Frecuentemente (%)	9,61	9,18	
Siempre (%)	47,11	36,73	
Pausas de apnea			0,260
Nunca (%)	77,45	87,75	
A veces (%)	10,78	7,14	
Frecuentemente (%)	1,96	1,02	
Siempre (%)	9,80	4,08	

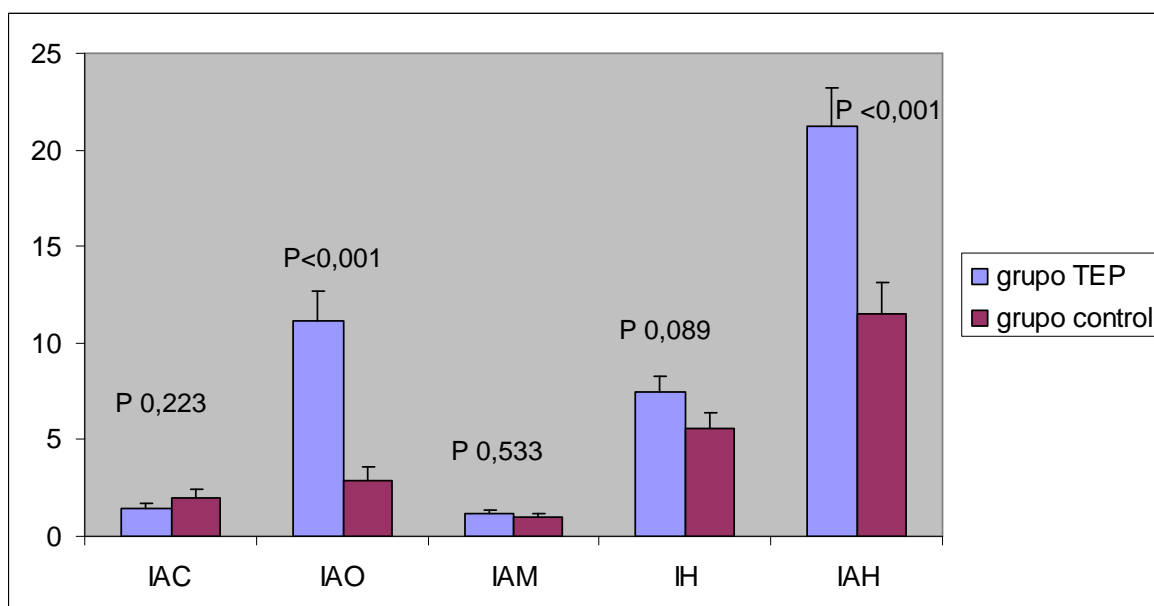
La comparación de los principales parámetros de sueño de ambos grupos se resume en la tabla 11 y en las figuras 11-15. Se objetivan diferencias significativas en el índice de apneas obstructivas y su número (11,18 vs 2,92  $h^{-1}$  con  $p<0,001$  y 78 vs 20  $h^{-1}$ , con  $p<0,001$ , respectivamente) y el índice de apneas-hipopneas (21,21 vs 11,52  $h^{-1}$ ,  $p<0,001$ ) y su número (148,13 vs 79,97  $h^{-1}$ ,  $p<0,001$ ). También encontramos diferencias en el IAH en supino (29,35 vs 12,42  $h^{-1}$ ,  $p<0,001$ ).

En cuanto al estado de oxigenación nocturno, la saturación media y el índice de desaturaciones nocturno hubo diferencias significativas en el grupo TEP frente al grupo control con una saturación media de 93 vs 95% ( $p<0,001$ ) y un índice de desaturaciones de 18,13 vs 11,94  $h^{-1}$  ( $p<0,001$ ). No se evidenciaron diferencias significativas en el CT90 o la saturación mínima durante el sueño.

**Tabla 11.** Comparación de los principales parámetros de sueño entre los dos grupos del trabajo

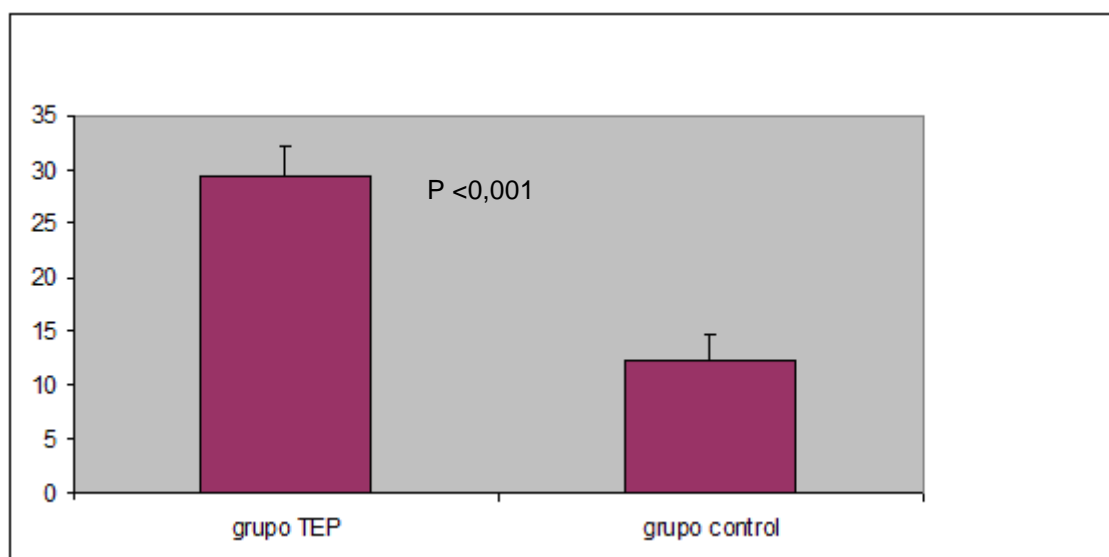
	<b>Grupo TEP</b>	<b>Grupo control</b>	<b>p</b>
Tiempo de registro (min)	428±8,83	406±8,43	0,082
Índice apneas centrales ( $h^{-1}$ )	1,46±0,27	2,02±0,37	0,223
Número apneas centrales	10,18±1,78	14,28±2,89	0,229
Duración media AC (seg)	12,26±0,85	14,85±0,75	0,024
Duración máxima AC (seg)	17,14±1,38	26,07±2,51	0,002
Índice apneas obstructivas ( $h^{-1}$ )	11,18±1,53	2,92±0,65	<0,001
Número apneas obstructivas	78,07±11,19	20,02±4,47	<0,001
Duración media AO (seg)	20,57±0,87	19,75±2,32	0,73
Duración máxima AO (seg)	66,71±10,34	49,55±9,06	0,213
Índice apneas mixtas ( $h^{-1}$ )	1,17±0,2	0,98±0,23	0,533
Número apneas mixtas	8,24±1,49	7,15±1,89	0,650
Duración media AM (seg)	16,99±1,38	13,17±0,96	0,025
Duración máxima AM (seg)	24,02±2,12	24,14±5,32	0,983
Índice hipopneas ( $h^{-1}$ )	7,47±0,78	5,59±0,77	0,089
Número de hipopneas	52,41±5,5	38,58±5,63	0,081
Duración media hipopneas (seg)	25,03±2,35	25,14±0,75	0,963
Duración máxima hipopneas (seg)	49,64±2,02	48,74±1,75	0,737
Índice de apneas-hipopneas ( $h^{-1}$ )	21,21±1,99	11,52±1,57	<0,001
Número de AH	148,13±14,85	79,97±11,92	<0,001
Duración media AH (seg)	22,94±0,78	23,53±0,72	0,581
Duración máxima AH (seg)	80,14±9,58	76,34±9,42	0,778
IAH en supino ( $h^{-1}$ )	29,35±2,76	12,42±2,28	<0,001
TC90 (min)	27,28±6,05	14,49±3,31	0,067
SaO <sub>2</sub> media nocturna (%)	93,28±0,22	94,90±0,17	<0,001
Índice de desaturaciones ( $h^{-1}$ )	18,13±2,01	8,94±1,06	<0,001
SaO <sub>2</sub> mínima nocturna (%)	79,27±0,94	81,55±1,03	0,104

Abreviaturas: AC=apneas centrales, AO=apneas obstructivas, AM=apneas mixtas, AH=apneas-hipopneas, IAH=índice de apneas-hipopneas, TC90=tiempo de registro con una saturación de oxihemoglobina menor del 90%, SaO<sub>2</sub>=saturación de oxihemoglobina



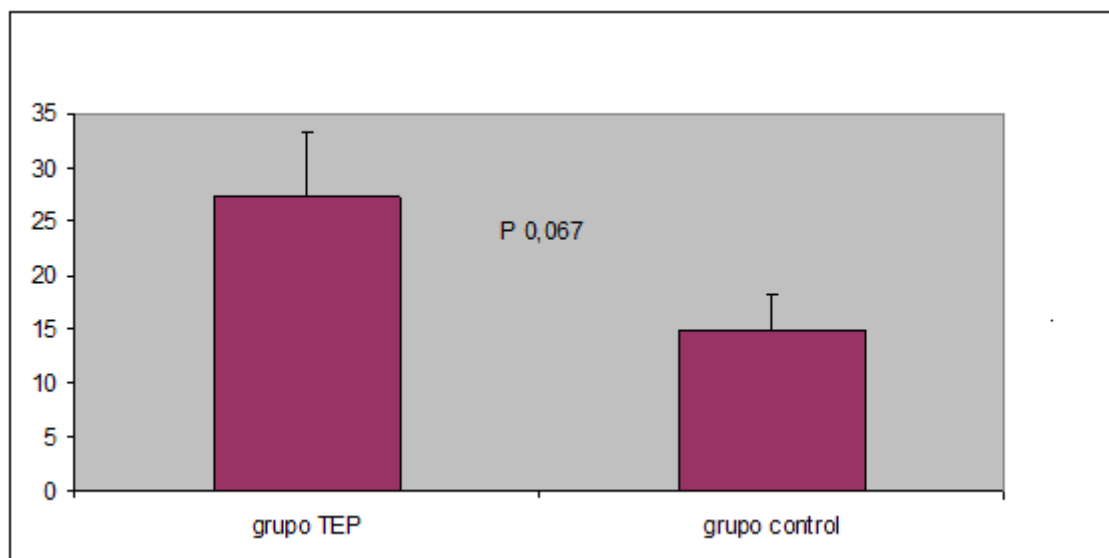
**Figura 11.** Comparación de los índices de los diversos tipos de apneas e hipopneas entre los grupos de estudio.

Abreviaturas: IAC=índice de apneas centrales, IAO=índice de apneas obstructivas, IAM=índice de apneas mixtas, IH=índice de hipopneas, IAH=índice de apneas-hipopneas

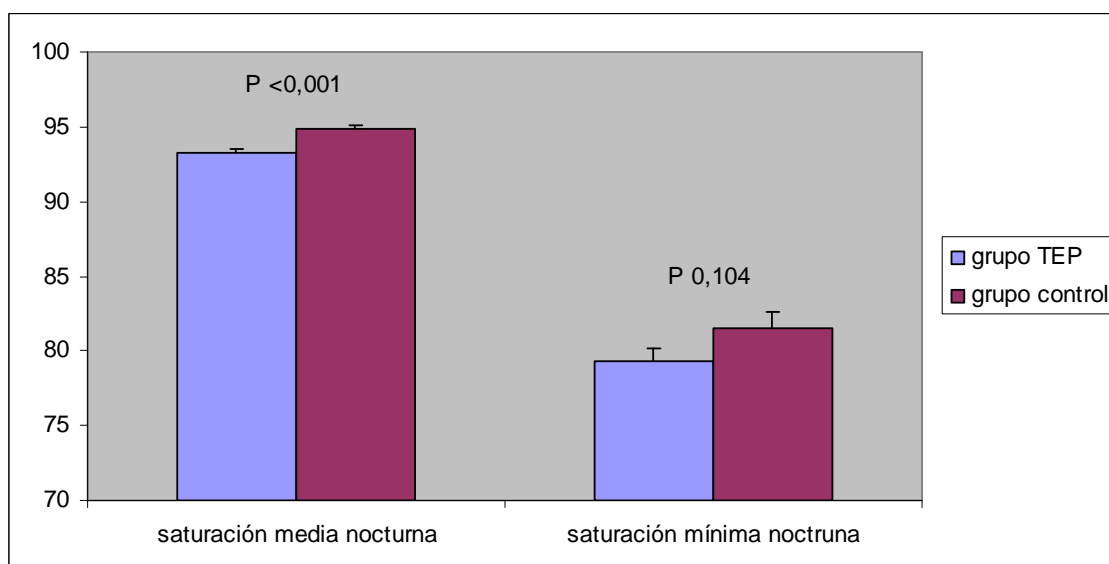


**Figura 12.** Comparación del índice de apneas-hipopneas en supino entre los dos grupos

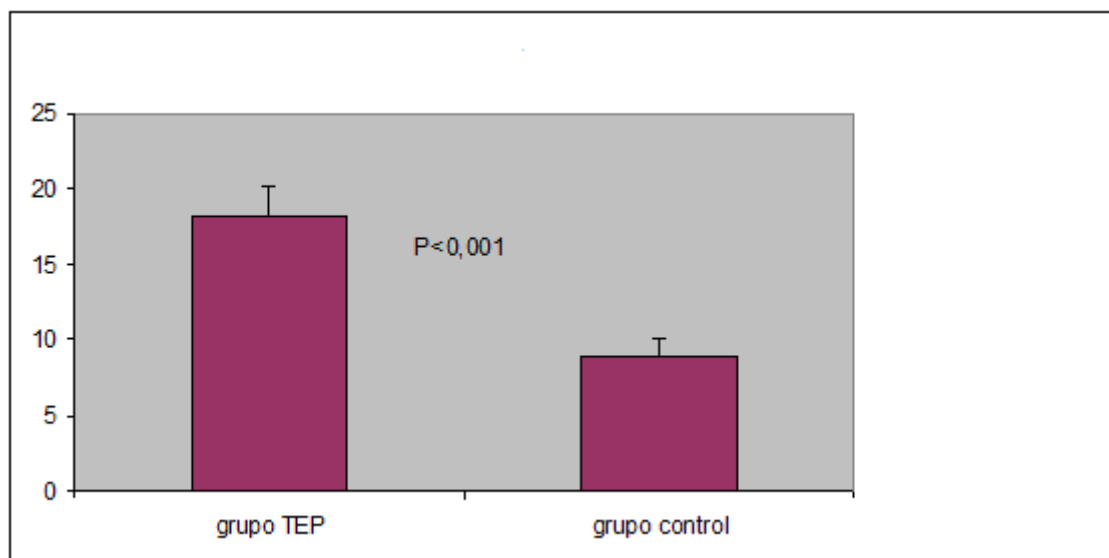




**Figura 13.** Comparación del tiempo con una saturación menor del 90% (TC90) en los dos grupos del estudio



**Figura 14.** Comparación de la saturación media y mínima nocturna entre los dos grupos



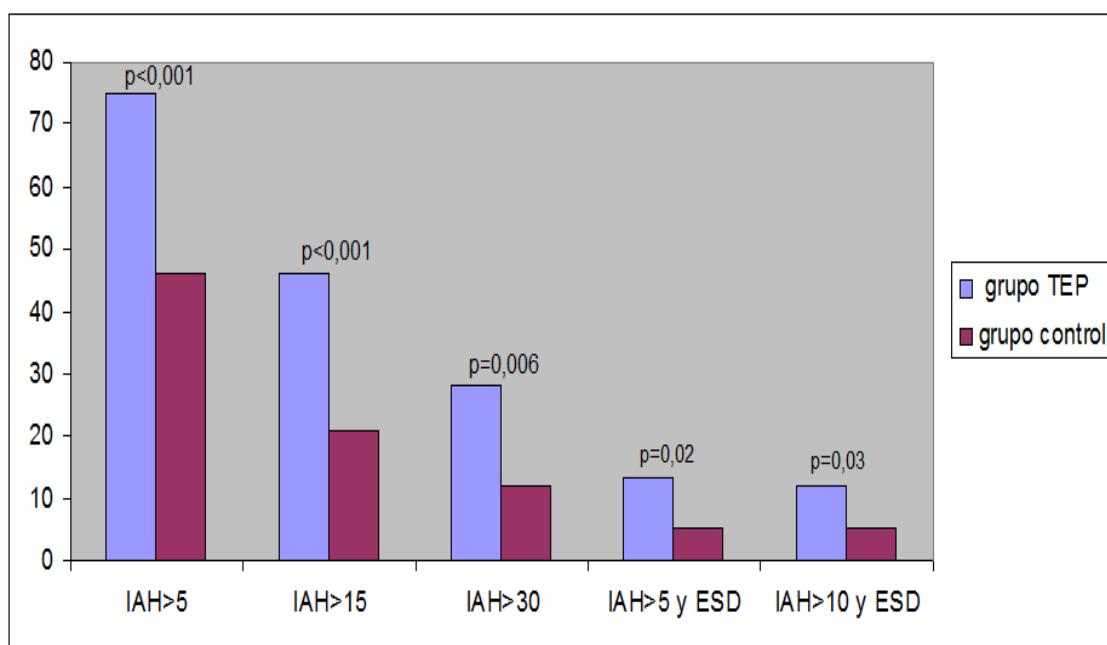
**Figura 15.** Índice de desaturación nocturna obtenido en los pacientes con tromboembolismo pulmonar y en el grupo control

La diferencia entre prevalencias en el grupo TEP con respecto al grupo control queda resumida en la tabla 12 y figura 16, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros estudiados.

**Tabla12.** Valores de prevalencias en principales categorías estudiadas

	Grupo TEP	Grupo control	p
IAH>5 (%)	75	46	<0,001
IAH>15 (%)	46	21	<0,001
IAH>30 (%)	28	12	0,006
IAH>5 y ESD (%)	13	5	0,02
IAH>10 y ESD (%)	12	5	0,03

Abreviaturas: IAH= índice de apneas-hipopneas, ESD= exceso de somnolencia diurna



**Figura 16.** Diferencia en prevalencias entre el grupo con tromboembolismo pulmonar y grupo control.

Abreviaturas: IAH= índice de apneas-hipopneas, ESD= exceso de somnolencia diurna

## C. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

### 1. Análisis univariante: determinación de las *odds ratios* crudas

#### 1.1. Índice de apneas-hipopneas y somnolencia diurna excesiva

Los resultados de la evaluación del IAH como factor de riesgo quedan expresados en la tabla 13. Se evidencia que constituye un factor de riesgo en todos los puntos de corte evaluados. Así, tomando como punto de corte un  $IAH > 5$ , la *odds ratio* cruda fue de 3,467 (IC95%1,932-6,222,  $p < 0,001$ ).

Se comprueba que la somnolencia diurna evaluada mediante la escala de Epworth también alcanza una *odds ratio* de 4,467 (IC95%1,605-12,390,  $p = 0,002$ ).

Por último, la combinación de somnolencia diurna excesiva (escala de somnolencia de Epworth  $\geq 11$ ) y un IAH mayor de 5 o de 10 también constituye un factor de riesgo, con unas *odds ratios* de 3,16 (IC95%1,105-9,053,  $p = 0,021$ ) y 2,92 (IC95%1,012-8,429,  $p = 0,033$ ), respectivamente.

**Tabla 13.** Riesgo de tromboembolismo pulmonar según distintos puntos de corte del índice de apneas-hipopneas (IAH) o de la somnolencia diurna excesiva (ESD)

	<b>Odds ratio</b>	<b>Intervalo confianza 95%</b>	<b>P</b>
IAH>5	3,467	1,932-6,222	<0,001
IAH>10	3,934	2,198-7,038	<0,001
IAH>15	3,383	1,835-6,240	<0,001
IAH>30	2,658	1,267-5,575	0,006
Epworth>11 (SDE)	4,460	1,605-12,390	0,002
IAH>5 y SDE	3,163	1,105-9,053	0,021
IAH>10 y SDE	2,920	1,012-8,429	0,033

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, SDE=somnolencia diurna excesiva

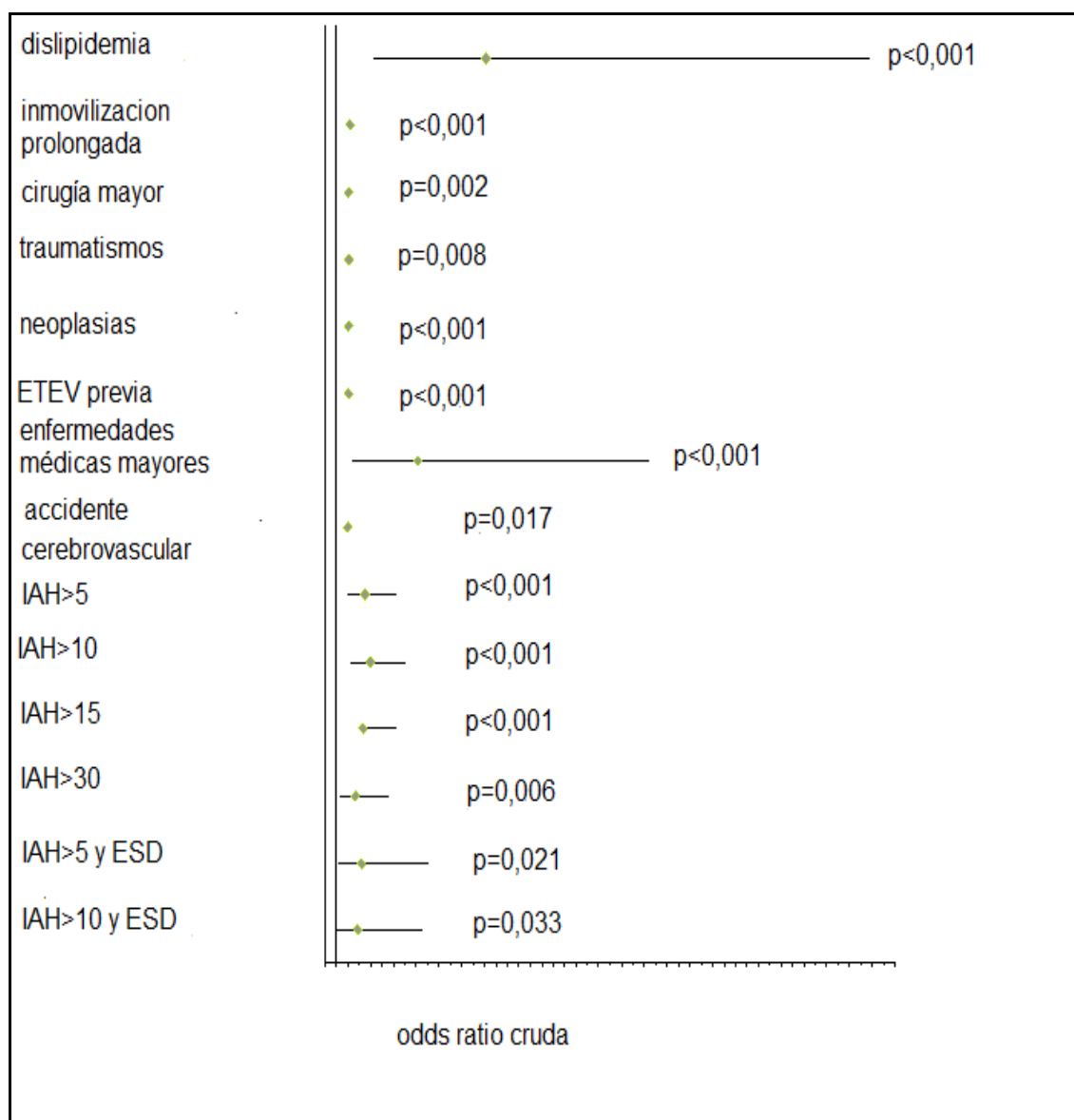
## 1.2. Factores de riesgo convencionales

Con respecto a los factores de riesgo considerados clásicos para ETEV, muchos de ellos también se identifican en nuestros pacientes (tabla 14), exceptuando la ansiedad/depresión, hipertensión arterial, diabetes mellitus, presencia de fracturas, embarazo-puerperio, viajes prolongados en avión, toma de anticonceptivos o tamoxifeno. La falta de significación en la mayor parte de estas situaciones se puede explicar debido al reducido número de pacientes de nuestra serie que tuvieron dichos factores de riesgo (tabla 14). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto al género y el status de tabaquismo, HTA y diabetes melitus.

Las principales variables con significación estadística quedan reflejadas en la figura 17.

**Tabla 14.** Riesgo de tromboembolismo pulmonar en función de los factores de riesgo convencionales

	<b>Odds ratio</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>	<b>p</b>
Hipertensión arterial	1,413	0,799-2,501	0,148
Depresión/ansiedad	1,163	0,570-2,371	0,408
Diabetes mellitus	1,236	0,548-2,788	0,381
Hipercolesterolemia	14,080	4,173-47,734	<0,001
Inmovilización prolongada	2,186	1,871-2,554	<0,001
Cirugía mayor	2,041	1,772-2,351	0,002
Traumatismos	2,020	1,757-2,322	0,008
Fracturas	1,971	1,724-2,255	0,261
Neoplasias	2,052	1,779-2,366	<0,001
Embarazo y puerperio	1,971	1,724-2,255	0,261
ETEV previa	2,063	1,787-2,381	<0,001
Viajes en avión de más de 6h	1,962	1,717-2,242	0,512
Enfermedades médicas mayores	8,153	2,350-28,285	<0,001
Accidente cerebrovascular	2,010	1,750-2,308	0,017
Anticonceptivos hormonales	3,922	0,431-35,699	0,20
Antipsicóticos	2,030	1,764-2,336	0,004
Tamoxifeno	1,962	1,717-2,242	0,512
Género masculino	1,173	0,675-2,041	0,336
Fumador activo	1,474	0,770-2,821	0,156



**Figura 17.** Distribución odds ratios crudas estadísticamente significativas .

Abreviaturas: ETEV=enfermedad tromboembólica venosa, IAH= índice apneas-hipopneas, ESD=exceso de somnolencia diurna

## 2. Análisis multivariante: *odds ratio* ajustada

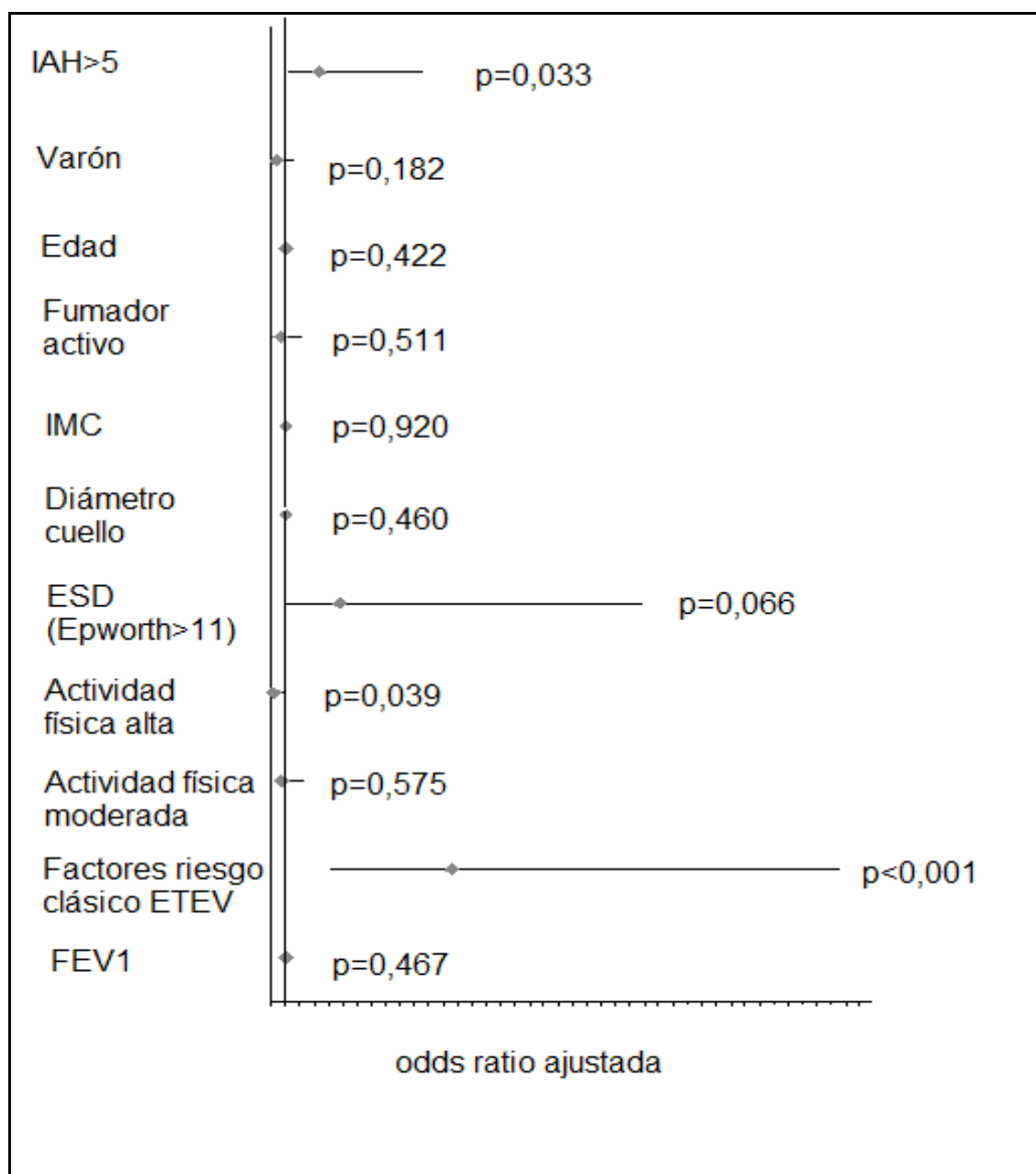
En las tablas 15-21 y figuras 18-20 se muestra el análisis de riesgo de TEP, ajustado para los distintos factores evaluados. Además de la contribución de los factores de riesgo clásicos y de la inactividad física, el índice de apneas-hipopneas mostró ser un factor de riesgo independiente, tanto cuando se analiza cualitativamente, en función de distintos puntos de corte, como cuando se considera como una variable continua. En este último caso, se alcanzó una *odds ratio* ajustada de 1,038 (IC95%: 1,01-1,07 p=0,02), lo que indica que por cada aumento de diez unidades en el IAH, el riesgo de TEP aumenta un 45%. Por el contrario, no se evidencia que la asociación de IAH y somnolencia diurna excesiva constituya un factor de riesgo independiente (tablas 19 y 20).

**Tabla 15.** Factores de riesgo asociados con tromboembolismo pulmonar utilizando un punto de corte de 5 episodios/hora para el índice de apneas-hipopneas

	<i>Odds ratio</i> ajustada	Intervalo de confianza	P
IAH > 5 h <sup>-1</sup>	3,401	1,102-10,493	0,033
Varón	0,390	0,098-1,554	0,182
Edad (años)	1,018	0,974-1,064	0,422
Fumador activo	0,676	0,211-2,170	0,511
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,994	0,878-1,125	0,920
Diámetro cuello (cm)	1,071	0,894-1,283	0,460
SDE (Epworth >11)	4,820	0,900-25,806	0,066
Actividad física (vs. baja)			
Alta	0,197	0,042-0,924	0,039
Moderada	0,717	0,223-2,294	0,575
Factores de riesgo clásicos	12,569	3,996-39,528	<0,001
FEV <sub>1</sub> (% pred.)	1,011	0,981-1,043	0,467

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal, SDE=somnolencia diurna excesiva, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo





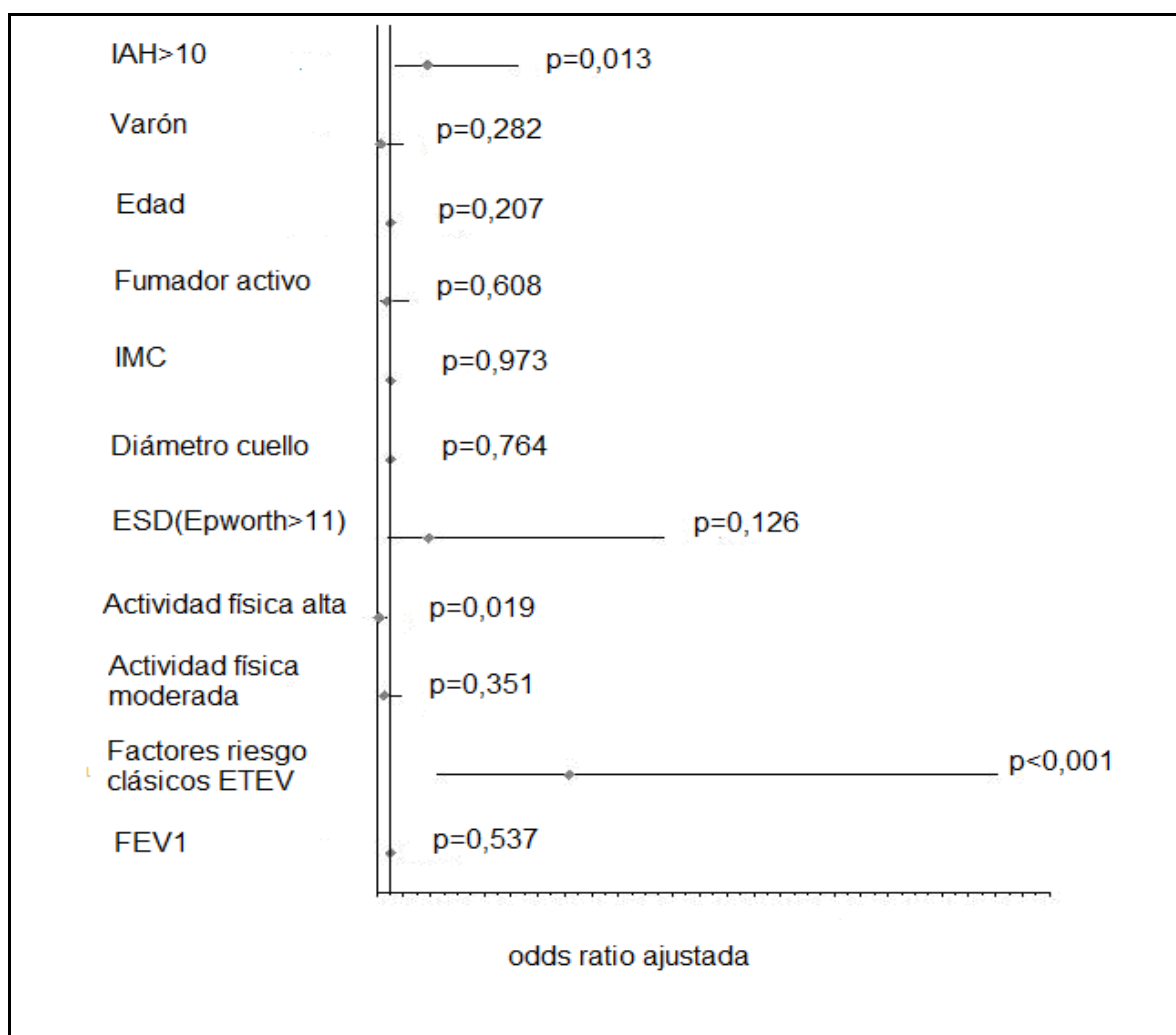
**Figura 18.** Distribución de las *odds ratios* ajustadas utilizando un índice de apneas-hipopneas mayor de 5.

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal, ESD=excesiva somnolencia diurna, ETEV=enfermedad tromboembólica venosa, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**Tabla 16.** Factores de riesgo asociados con la presencia de tromboembolismo pulmonar empleando un punto de corte de 10 episodios/hora para el índice de apneas-hipopneas

	<b>Odds ratio ajustada</b>	<b>Intervalo de confianza</b>	<b>p</b>
IAH > 10 h <sup>-1</sup>	3,732	1,323-10,529	0,013
Varón	0,464	0,114-1,882	0,282
Edad (años)	1,027	0,985-1,071	0,207
Fumador activo	0,736	0,229-2,367	0,608
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	1,002	0,881-1,140	0,973
Diámetro cuello (cm)	1,029	0,854-1,239	0,764
SDE (Epworth >11)	3,826	0,685-21,376	0,126
Actividad física (vs. baja)			
Alta	0,155	0,033-0,734	0,019
Moderada	0,571	0,176-1,854	0,351
Factores de riesgo clásicos	14,308	4,436-46,145	<0,001
FEV <sub>1</sub> (% pred.)	1,01	0,979-1,042	0,537

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal, SDE=somnolencia diurna excesiva, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo



**Figura 19.** Distribución de las *odds ratios* ajustadas utilizando un índice de apneas-hipopneas mayor de 10.

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal, ESD=excesiva somnolencia diurna, ETEV=enfermedad tromboembólica venosa, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**Tabla 17.** Factores de riesgo asociados con la presencia de tromboembolismo pulmonar usando un punto de corte de 15 episodios/hora para el índice de apneas-hipopneas

	<b>Odds ratio ajustada</b>	<b>Intervalo de confianza</b>	<b>p</b>
IAH > 15 h <sup>-1</sup>	4,103	1,360-12,375	0,012
Varón	0,457	0,116-1,805	0,264
Edad (años)	1,027	0,985-1,071	0,206
Fumador activo	0,791	0,245-2,561	0,696
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	1,011	0,891-1,147	0,867
Diámetro cuello (cm)	1,015	0,846-1,218	0,870
SDE (Epworth >11)	5,337	0,972-29,310	0,054
Actividad física (vs. baja)			
Alta	0,195	0,042-0,906	0,037
Moderada	0,572	0,178-1,838	0,348
Factores de riesgo clásicos	13,309	4,185-42,322	<0,001
FEV <sub>1</sub> (% pred.)	1,014	0,983-1,047	0,377

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal, SDE=somnolencia diurna excesiva, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**Tabla 18.** Factores de riesgo asociados con la presencia de tromboembolismo pulmonar empleando un punto de corte de 30 episodios/hora para el índice de apneas-hipopneas

	<b>Odds ratio ajustada</b>	<b>Intervalo de confianza</b>	<b>p</b>
IAH > 30 h <sup>-1</sup>	4,723	1,248-17,874	0,022
Varón	0,517	0,132-2,021	0,343
Edad (años)	1,032	0,991-1,075	0,130
Fumador activo	0,693	0,225-2,130	0,522
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,985	0,865-1,123	0,822
Diámetro cuello (cm)	1,049	0,874-1,259	0,606
SDE (Epworth >11)	5,272	0,960-28,935	0,056
Actividad física (vs. baja)			
Alta	0,189	0,042-0,851	0,030
Moderada	0,661	0,208-2,106	0,484
Factores de riesgo clásicos	12,613	3,988-39,893	<0,001
FEV <sub>1</sub> (% pred.)	1,016	0,984-1,049	0,332

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal, SDE=somnolencia diurna excesiva, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**Tabla 19.** Riesgo ajustado de tromboembolismo pulmonar utilizando un criterio combinado de índice de apneas-hipopneas mayor de 5 y somnolencia diurna excesiva

	<b>Odds ratio ajustada</b>	<b>Intervalo de confianza</b>	<b>p</b>
IAH $>5 \text{ h}^{-1}$ y SDE	1,981	0,351-11,178	0,439
Varón	0,504	0,136-1,876	0,307
Edad (años)	1,032	0,994-1,072	0,096
Fumador activo	0,679	0,230-2	0,482
IMC ( $\text{Kg/m}^2$ )	1,012	0,895-1,144	0,854
Diámetro cuello (cm)	1,056	0,889-1,254	0,538
Actividad física (vs. baja)			
Alta	0,202	0,047-0,879	0,033
Moderada	0,749	0,255-2,197	0,598
Factores de riesgo clásicos	14,621	4,747-45,036	$<0,001$
FEV <sub>1</sub> (% pred.)	1,004	0,975-1,034	0,791

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal, SDE=somnolencia diurna excesiva, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**Tabla 20.** Riesgo ajustado de tromboembolismo pulmonar usando un criterio combinado de índice de apneas-hipopneas mayor de 10 y somnolencia diurna excesiva

	<i><b>Odds ratio ajustada</b></i>	<b>Intervalo de confianza</b>	<b>p</b>
IAH > 10 h <sup>-1</sup> y SDE	1,844	0,316-10,743	0,496
Varón	0,506	0,136-1,886	0,310
Edad (años)	1,032	0,994-1,072	0,96
Fumador activo	0,680	0,231-2,004	0,484
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	1,012	0,895-1,145	0,847
Diámetro cuello (cm)	1,057	0,890-1,255	0,528
Actividad física (vs. baja)			
Alta	0,201	0,046-0,873	0,032
Moderada	0,745	0,254-2,186	0,592
Factores de riesgo clásicos	14,941	4,868-4587	<0,001
FEV <sub>1</sub> (% pred.)	1,004	0,975-1,034	0,788

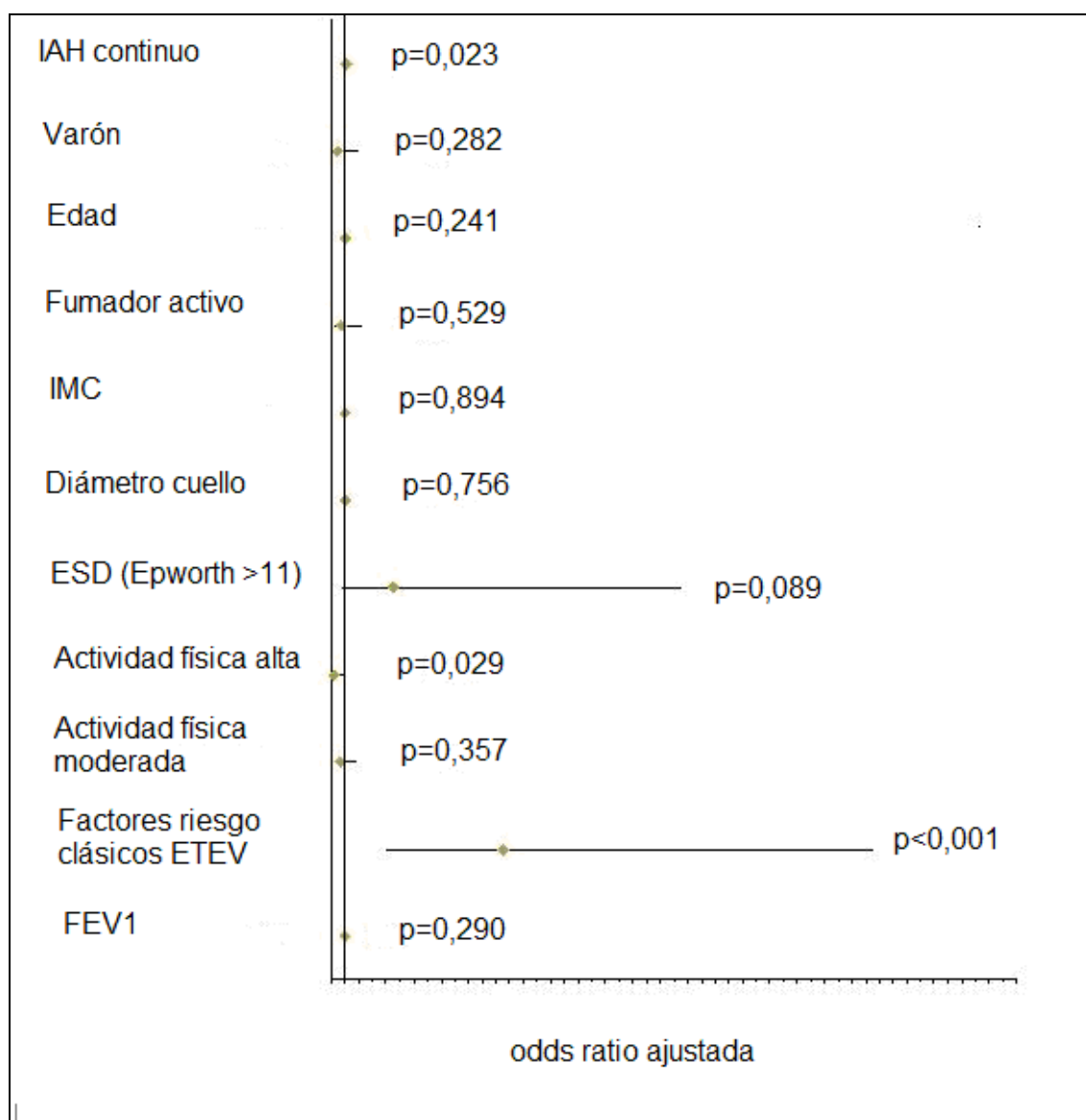
Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal, SDE=somnolencia diurna excesiva, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo

**Tabla 21.** Riesgo ajustado de tromboembolismo pulmonar empleando el índice de apneas-hipopneas como una variable continua

	<b>Odds ratio ajustada</b>	<b>Intervalo de confianza</b>	<b>p</b>
IAH ( $\text{h}^{-1}$ )	1,038	1,005-1,072	0,023
Varón	0,473	0,121-1,851	0,282
Edad (años)	1,025	0,983-1,070	0,241
Fumador activo	0,693	0,222-2,167	0,529
IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )	0,991	0,872-1,127	0,894
Diámetro cuello (cm)	1,029	0,858-1,234	0,756
ESD (Epworth >11)	4,502	0,795-25,497	0,089
Actividad física (vs. baja)			
Alta	0,188	0,042-0,844	0,029
Moderada	0,580	0,181-1,851	0,357
Factores de riesgo clásicos	12,537	3,975-39,527	<0,001
FEV <sub>1</sub> (% pred.)	0,971	0,985-1,050	0,290

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal, SDE=somnolencia diurna excesiva, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo





**Figura 20.** Distribución de las *odds ratios* ajustadas utilizando el índice de apneas-hipopneas como una variable continua.

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal, ESD=excesiva somnolencia diurna, ETEV=enfermedad tromboembólica venosa, FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo

En los pacientes con un tromboembolismo considerado idiopático, por la ausencia de enfermedad neoplásica reciente, ingreso hospitalario en los tres meses previos al TEP, embarazo reciente, hipertensión pulmonar crónica o

enfermedad cardiopulmonar, también se comprobó que el índice de apneas-hipopneas resultaba un factor de riesgo independiente (Tabla 22). Tomando el IAH como variable continua, la *odds ratio* ajustada fue de 1,042 (IC 95%: 1,003-1,083  $p=0,04$ ), lo que implica un aumento del riesgo de TEP de un 51% por cada diez unidades de IAH en este subgrupo de pacientes.

**Tabla 22.** Factores asociados con la presencia de tromboembolismo pulmonar en pacientes sin factores de riesgo clásicos

	<i>Odds ratio</i> ajustada	Intervalo de confianza	p
IAH ( $h^{-1}$ )	1,042	1,003-1,083	0,035
Varón	0,305	0,054-1,720	0,178
Edad (años)	1,019	0,972-1,069	0,435
Fumador activo	0,552	0,158-1,925	0,351
IMC ( $Kg/m^2$ )	0,972	0,837-1,129	0,709
Diámetro cuello (cm)	1,071	0,854-1,343	0,551
Actividad física (vs. baja)			
Alta	0,140	0,020-0,996	0,05
Moderada	0,543	0,140-2,103	0,377

Abreviaturas: IAH=índice de apneas-hipopneas, IMC=índice de masa corporal.

## **V. DISCUSIÓN**

## **1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO**

Diversos aspectos relacionados con la metodología empleada en este proyecto de investigación requieren un comentario específico.

### **1.1 Selección de los sujetos del estudio**

El proceso de selección de los dos grupos del trabajo proporciona una muestra que podría considerarse altamente representativa de la población.

Los pacientes que integraron el grupo de casos se seleccionaron de modo consecutivo aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de tromboembolismo pulmonar en seguimiento inicial en la consulta monográfica del Hospital Universitario La Paz, Madrid y del Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, en los doce meses posteriores al diagnóstico. La selección se efectuó de forma ciega, sin conocimiento previo de la gravedad ni de las características clínicas de los sujetos. Por esta razón estimamos que no existió una fuente de sesgos en la selección de casos.

Para conseguir que ambos grupos fueran comparables, se exigió que los sujetos control estuviesen apareados de acuerdo al sexo, edad e índice de masa corporal con el grupo de casos. Además, los controles seleccionados pertenecían a las mismas áreas geográficas que los casos. Esto permitió controlar posibles factores de confusión que pudieran influir en los resultados, en la circunstancia de que los grupos no hubiesen sido comparables.

### **1.2 Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar**

Se dispone de diferentes métodos para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, clásicamente la prueba de referencia era la angiografía pulmonar,

cuya utilización en la rutina se ha desestimado debido a su riesgo y a su elevado coste y ha sido sustituida por la tomografía computerizada como prueba de elección<sup>335,337</sup>.

El rendimiento diagnóstico de la angioTC es muy elevado, según diversos metaanálisis, tan sólo un 1,3% de los pacientes con TEP cursa con un resultado negativo si se utiliza un detector multicorte<sup>338, 339</sup>, que es el caso en los dos aparatos que utilizamos en nuestro estudio.

En comparación con otros métodos diagnósticos alternativos, como la gammagrafía de ventilación/perfusión, la angioTC presenta una tasa mucho menor de resultados no concluyentes (0,9 a 3 vs 28 a 46%), y la posibilidad de establecer diagnósticos alternativos que justifiquen los síntomas del paciente, como neoplasias, neumonías o disecciones aórticas, por ejemplo<sup>350</sup>.

Como principales inconvenientes de esta técnica, cabría destacar la posibilidad de alergia al contraste yodado, que puede ocurrir en un 0,7% de las ocasiones y la nefropatía asociada a la administración del mismo, que puede suceder entre el 8,9% y el 12%<sup>351,352,353</sup>.

Además, un uso excesivo de la angioTC, sin una adecuada valoración pretest, puede dar lugar hasta un 90% de resultados negativos<sup>354</sup>, con el coste excesivo asociado que ello implica.

En este sentido es importante resaltar que la dosis de radiación en una angioTC se sitúa entre los 3 y los 5 mSv, con un exceso de riesgo de neoplasia de 150 muertes por millón debido a la exposición a una única prueba, debiendo tenerlo en cuenta sobre todo en pacientes jóvenes y mujeres en edad reproductiva.

### 1.3 Estudio de sueño

La prueba diagnóstica de referencia en el síndrome de apneas e hipopneas del sueño es la polisomnografía (PSG), pero debido a su elevado coste y complejidad se desarrollaron nuevos dispositivos que no incluyen variables neurofisiológicas (poligrafía respiratoria, PR). En 1992 se publicó un trabajo de Douglas et al<sup>355</sup> en el que se demostró en una serie de 200 PSG consecutivas, que la omisión de las señales del electroencefalograma, electromiograma y electrooculograma no mostraron influencia en los resultados diagnósticos finales.

Las poligrafías respiratorias permiten la recogida de las variables en el entorno habitual del paciente y suponen un ahorro económico frente a la polisomnografía<sup>356</sup>.

La sensibilidad y especificidad de la poligrafía respiratoria domiciliaria puede variar en relación con el modelo de polígrafo utilizado, pero la mayoría de los dispositivos alcanzan valores elevados de rendimiento diagnóstico<sup>357,358</sup>. En un metanálisis reciente de El Shayeb et al<sup>359</sup>, se evidenció una adecuada correlación con la polisomnografía, sobre todo en pacientes con una alta probabilidad de SAHS.

Teniendo en cuenta que el tiempo que el sujeto ha dormido y que las hipopneas que no se acompañan de una desaturación significativa pero sí de un *arousal* pasan desapercibidas, pueden existir falsos negativos en el diagnóstico mediante poligrafía respiratoria. Esta misma circunstancia hace que el valor predictivo positivo de estos dispositivos sea superior<sup>360</sup>.

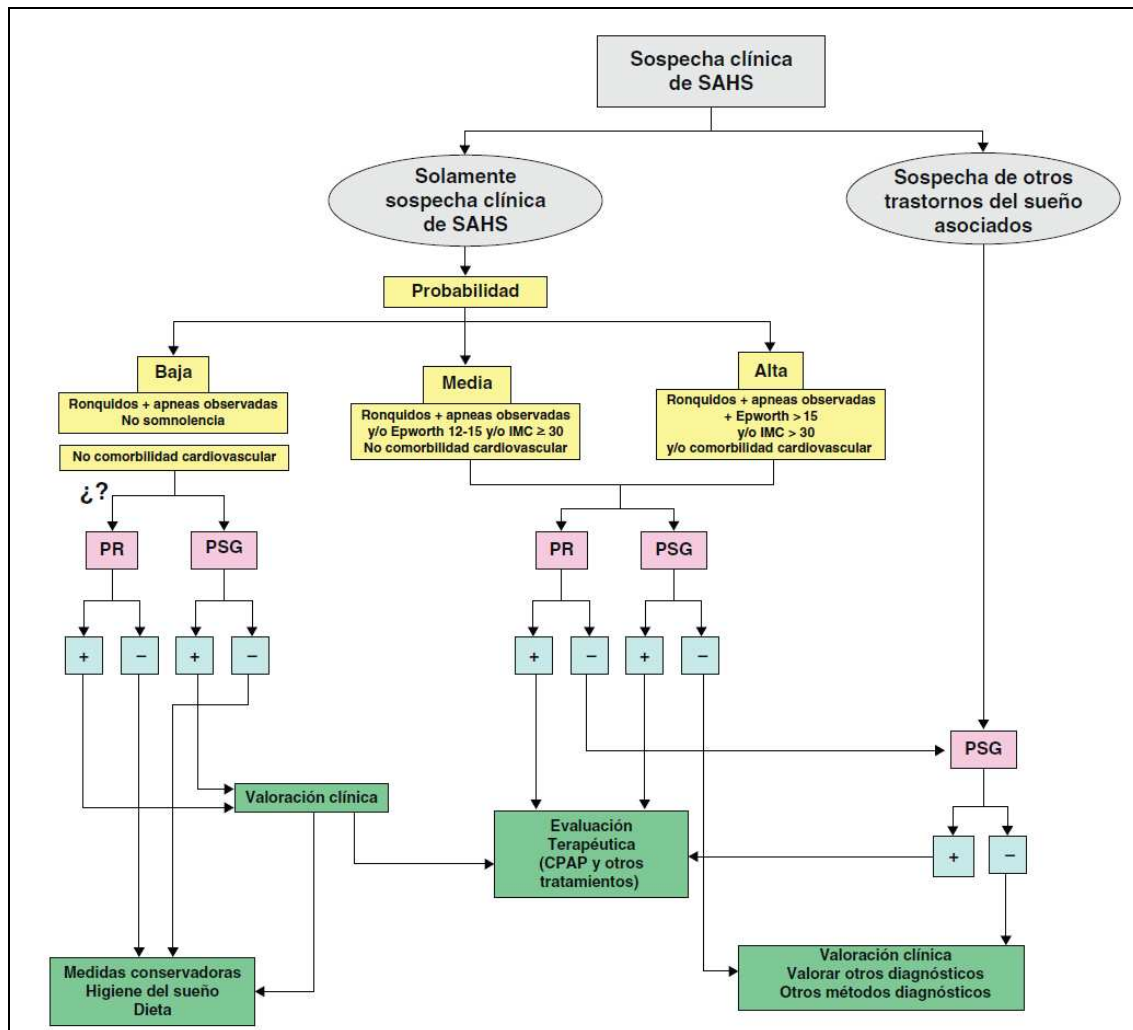
En cualquier caso, los aparatos de poligrafía respiratoria deben ser validados de modo previo a su manejo en el diagnóstico de SAHS<sup>360,361,362,363</sup>.

En el caso del polígrafo empleado en nuestro estudio, se publicó su validación en 2009 por Santos-Silva et al<sup>364</sup>, con un área bajo la curva ROC de 0,90. El índice de apneas-hipopneas obtenido con este equipo mostró una fuerte correlación en el determinado por PSG, alcanzando coeficientes de correlación por encima de 0,87 en todos los subestudios.

Es posible que en algunos casos los resultados de la poligrafía domiciliaria no sean concluyentes, en ellos está indicada la realización de polisomnografía hospitalaria. En nuestro protocolo esta situación se dió en 11 pacientes, en los que finalmente se confirmó el diagnóstico mediante PSG.

En conclusión, si bien la prueba de referencia para el diagnóstico de SAHS es la polisomnografía, según la evidencia hasta el momento no hay diferencias relevantes en el diagnóstico final de los pacientes si se realiza poligrafía respiratoria. Debido a su mayor complejidad, coste y a su menor disponibilidad, se reservaría el empleo de la polisomnografía en exclusiva para aquellos casos en los que se pueda sospechar patología del sueño sobreañadida al propio SAHS o los resultados de la poligrafía respiratoria no sean concluyentes.

Este último punto se fundamenta en las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), según la publicación de su normativa<sup>365</sup> en 2011, que queda recogida en el algoritmo diagnóstico que se representa en la figura 21.



**Figura 21.** Algoritmo diagnóstico del síndrome de apneas e hipopneas del sueño según la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Abreviaturas: PSG: polisomnografía. PR: poligrafía respiratoria.

#### 1.4 Actividad física

En nuestro protocolo utilizamos el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ, por sus siglas en inglés), que contiene distintas versiones. La versión larga (cinco objetivos de actividad evaluados independientemente) y una



versión corta (cuatro preguntas generales) están disponibles para usar por teléfono o de forma autoadministrada.

El propósito de los cuestionarios es proveer de instrumentos comunes que pueden ser empleados para obtener datos internacionalmente comparables sobre la actividad física relacionada con salud. Los resultados que se logren pueden depender del objetivo de la evaluación, del periodo al que se refieren y de la comprensión del entrevistado<sup>366</sup>. Además, para su interpretación debe tenerse en cuenta que existe una gran variabilidad, tanto inter como intraindividual, en el gasto energético ante diferentes actividades, dependiendo del género, edad, masa corporal o grado de disnea<sup>367,368</sup>.

En todo caso, el cuestionario IPAQ ha demostrado una aceptable correlación con la actividad física real en la mayor parte de los artículos, y está aceptado en estudios de prevalencia de actividad física. Metaanálisis recientes parecen confirmar esta tendencia, con una correlación más ajustada en el caso de actividades vigorosas<sup>369</sup>. Además, ha sido adaptado y validado en diferentes idiomas y países, entre ellos en castellano, con un trabajo fundamental del grupo de Craig et al<sup>345</sup> en doce países. Se han publicado también trabajos discordantes en este sentido, en los que el cuestionario IPAQ, sobre todo en su versión corta, no ha mostrado una clara correlación con la actividad física de la población en estudio, especialmente en poblaciones asiáticas y africanas<sup>370,371,372</sup>.

En los últimos años, se han desarrollado sensores de movimiento que usan sistemas pendulares o transductores piezoeléctricos para detectar algún tipo de desplazamiento. Los más habituales son los podómetros y los acelerómetros. Estos dispositivos tienen una mayor sensibilidad en la monitorización de la

actividad física de los pacientes que los cuestionarios, si bien tienen tendencia a sobrevalorar la actividad física durante las caminatas y a infraestimarla si se practican trabajos con los brazos<sup>373</sup>. En este proyecto de investigación medimos la actividad física mediante cuestionarios debido a su mayor simplicidad, ya que se trataba de una variable secundaria del estudio y la medición mediante sensores piezoeléctricos suponía una mayor complejidad a la hora de recoger los datos. De hecho, en estudios descriptivos, sin intervención ni análisis de variación temporal, los cuestionarios como el IPAQ proporcionan un aporte de información suficiente.

### **1.5 Variables de confusión**

Es obvio que los factores de riesgo clásicos podrían inducir un sesgo en la interpretación de nuestros resultados. Para controlar su impacto, se recogieron de forma sistemática en todos los sujetos incluidos en el proyecto de investigación. A su vez, comprobamos una alta prevalencia de los mismos en el grupo TEP (29% un factor de riesgo, 25% dos factores de riesgo concurrentes, 5,6% tres factores y 4,7% cuatro factores de riesgo concurrentes). No obstante, también debe destacarse que un 33% de nuestros pacientes con TEP no tenían factores de riesgo clásicos de ETEV.

### **1.6 Diseño del estudio. Limitaciones y fortalezas**

Al tratarse de una investigación de casos y controles, en lugar de un análisis longitudinal, no es posible establecer una relación causal entre el SAHS y TEP. Esta debilidad resulta evidente, pero las limitaciones temporales para establecer un estudio prospectivo de este tipo hicieron que nos

decantáramos por un trabajo de estas características. De hecho, nuestros resultados abren de hecho la posibilidad de plantear dicho protocolo de cara a confirmar la posible relación causal que observamos.

Las posibles limitaciones del diagnóstico mediante poligrafía respiratoria ya han sido comentadas en el apartado 1.3 de esta discusión.

Otra potencial limitación es el hecho de que sólo los pacientes que sobrevivieron al TEP fueron incluidos, no pudiendo incluir a los pacientes fallecidos.

También merece la pena destacar que no se llevó a cabo angioTC a los controles, si bien en ninguno de ellos existían antecedentes de enfermedad trombótica venosa y tampoco clínica ni sospecha de TEP, por lo que parece que se descarta razonablemente enfermedad embólica. A su vez, se exigió para la inclusión en el grupo de casos un diagnóstico de TEP mediante angioTC, sin considerar la existencia o no de trombosis venosa profunda en miembros inferiores. Por tanto, nuestros resultados sólo establecen una relación entre el SAHS y tromboembolismo pulmonar, no con el diagnóstico de trombosis venosa profunda.

Hasta el momento de su realización, este es el trabajo con un mayor tamaño muestral dirigido a evaluar la posible asociación entre el SAHS y TEP con un diagnóstico objetivo de trastornos del sueño mediante poligrafía respiratoria. Además, nuestra investigación se efectuó con la participación de dos centros hospitalarios, lo que incrementa la validez externa de sus resultados. Otra de sus fortalezas es la verificación de factores de riesgo clásicos de enfermedad tromboembólica, lo que refuerza la consistencia interna de los hallazgos.

## 2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 2.1 Relación entre síndrome de apneas del sueño y enfermedad tromboembólica

Los datos de nuestro trabajo evidencian una asociación independiente entre el SAHS y la presencia de TEP.

Si partimos de la diferencia en el número de apneas e hipopneas del grupo TEP frente a grupo control, objetivamos diferencias que fueron significativas en el índice de apneas obstructivas y su número (11,18 vs 2,92 con  $p<0,001$  y 78 vs 20, con  $p<0,001$ , respectivamente) y el índice de apneas-hipopneas (21,21 vs 11,52,  $p<0,001$ ) y su número (148,13 vs 79,97,  $p<0,001$ ). En cuanto al diagnóstico de SAHS, independientemente del nivel de gravedad del IAH que tomemos, se alcanzó significación estadística en todos los estratos del mismo: desde IAH  $>5$ , con una *odds ratio* cruda que fue de 3,467 (IC95%1,932-6,222,  $p<0,001$ ). Además, la somnolencia diurna medida mediante la escala de Epworth también mostró asociación con el grupo de tromboembolismo pulmonar, con una OR de 4,467(IC95%1,605-12,390,  $p=0,002$ ).

Sin embargo, en el análisis ajustado, la somnolencia diurna excesiva perdió significación como factor de riesgo, pero se mantuvo el índice de apneas-hipopneas, tanto para un punto de corte de 5 (OR 3,401,  $p=0,03$ ; IC: 1,102-10,493 ), como para valores de IAH $>10$  (OR 3,732  $p=0,013$ ; IC: 1,323-10,529), IAH $>15$  (OR 4,103  $p=0,012$ , IC; 1,323-10,529) o IAH $>30$  (OR 4,723  $p=0,022$ ; IC: 1,248-17,874 ). A su vez, la *odds ratio* ajustada para el IAH tomado como variable continua, fue de 1,038 (IC: 1,005-1,072;  $p=0,023$  ), lo que indica que

por cada aumento de diez unidades en el IAH, el riesgo de TEP aumentaría un 45%.

Muy pocos trabajos previos al nuestro han evaluado la relación entre el síndrome de apneas del sueño y la enfermedad tromboembólica venosa.

Como antecedentes históricos, hace más de 30 años, los grupos de Godfrey et al<sup>329</sup> y Mac Gregor et al<sup>330</sup> sugirieron una posible relación entre el denominado síndrome de Pickwick y el embolismo pulmonar, si bien las limitaciones de ambos estudios y la falta de un adecuado diagnóstico de SAHS hacen que sus resultados sean poco valorables. Años más tarde, Hasegawa et al<sup>331</sup> publicaron una serie de siete pacientes en los que no pudieron extraer resultados concluyentes en torno a la posible relación entre la ETEV y el SAHS.

En el estudio de Arnulf et al<sup>332</sup>, publicado en 2002, un 63% de pacientes con diagnóstico de enfermedad tromboembólica tenían un SAHS, con un IAH mayor de  $15 \text{ h}^{-1}$ , llegando a la conclusión que podría haber un vínculo entre las dos entidades, debido a que en trabajos previos la prevalencia estimada de síndrome de apneas del sueño en población general del mismo intervalo etario se situaba en torno al 15%. La principal limitación de este estudio, aparte de su relativamente reducido tamaño muestral, es el hecho de no contar con grupo control, lo que hace que los resultados sean poco extrapolables a la población.

En consonancia con dicho trabajo, la prevalencia de SAHS en nuestra investigación es bastante más elevada que la descrita en la población general. Así, un 47% de nuestros pacientes con ETEV tenían un  $\text{IAH} > 15 \text{ h}^{-1}$ .

En 2004, Ambrosetti et al<sup>333</sup> analizaron de forma prospectiva la incidencia de ETEV en pacientes diagnosticados de SAHS mediante polisomnografía, a lo largo de los tres primeros años tras el diagnóstico. De 89 pacientes

diagnosticados de SAHS, 5 (5,6%) habían padecido un episodio previo de trombosis venosa profunda, mientras que ninguno tenía como antecedente un diagnóstico de TEP. La incidencia de TVP y de TEP fue de 0,8 y 0,4 por 100 pacientes/año (dos pacientes con TVP y uno fue diagnosticado de TEP), mayor que las descritas en artículos en población general (aproximadamente, 0,05 y 0,01 por 100 pacientes/año<sup>374</sup>). De nuevo se trata de un trabajo sin grupo control, por lo que los resultados son difícilmente extrapolables, y además no se tiene en cuenta de modo adecuado otros posibles elementos de riesgo de ETEV, como la obesidad, que pudieran influir como factores de confusión. Además, llama la atención que todos los pacientes fueron tratados con CPAP, por lo que al menos en teoría los efectos deletéreos provocados por el SAHS deberían estar controlados con dicho tratamiento. Todo esto contribuye a limitar su capacidad para valorar el SAHS como posible factor de riesgo de ETEV.

En 2010, el grupo de Epstein et al<sup>334</sup> valoró un total de 270 pacientes en los que se practicó una angioTC para alcanzar un diagnóstico de tromboembolismo pulmonar. Como grupo control aprovecharon aquellos pacientes en los que la angioTC fue negativa. Un 26% (n=71) de los pacientes tenían un TEP. Se observó una mayor prevalencia de roncopatía (75 vs. 50%; p=0,001) y de riesgo aumentado de SAHS definido por el cuestionario de Berlin (65 vs 36%, OR 3,25; p< 0,001). En el análisis multivariante se objetivó una asociación independiente entre TEP y el riesgo de SAHS (OR 2,78, p=0,001).

Estos resultados también muestran similitudes claras con los de nuestro trabajo, aunque deben señalarse algunas limitaciones como la falta de una adecuada prueba para el diagnóstico de SAHS, ya que si bien el cuestionario de Berlin parece un buen método de detección de pacientes con riesgo de

SAHS<sup>375</sup>, en ningún caso puede considerarse una prueba diagnóstica. No obstante, en un subgrupo de pacientes (n= 23), se efectuó polisomnografía para comprobar si tenían un SAHS, logrando una buena concordancia con el cuestionario de Berlin (sensibilidad del 100% y especificidad del 91%). Aún así, no se describe la posible asociación entre SAHS diagnosticado mediante PSG y TEP, en lo que supone una importante limitación para las conclusiones del trabajo. Además, su grupo de control no fue homogéneo con los casos, puesto que se reclutó directamente de los pacientes en los que se excluyó el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar tras la angioTC. Aunque posteriormente se observó que no hubo diferencias significativas en los principales factores de riesgo para ETEV analizados, su evaluación no se hizo en todos los pacientes (por ejemplo, el estudio de trombofilias) y no se llevó a cabo de modo protocolizado.

Como limitación compartida con nuestro trabajo, sólo se evaluó la relación entre el SAHS (o riesgo de SAHS en su protocolo) y el tromboembolismo pulmonar, sin investigar la trombosis venosa profunda.

En 2011, Bosanquet et al<sup>376</sup>, llevaron a cabo un trabajo retrospectivo recopilando a 840 pacientes en los que se había diagnosticado de ETEV entre 1999 y 2009. Observaron una prevalencia de SAHS del 15,5%, mayor que la estimada en la población general, adoptando como punto de corte un IAH>5 h<sup>1</sup>. Dicho estudio es el de mayor tamaño de los realizados previamente a nuestro trabajo, lo que supone una de sus mayores fortalezas. Sin embargo, los autores reconocen la necesidad de contar con una prueba diagnóstica de SAHS, puesto que dicha información no se pudo recopilar en 743 pacientes (88,5%). A su vez, no queda claro el IAH que tenían los pacientes, ni en

cuántos pacientes el diagnóstico fue mediante polisomnografía o por poligrafía respiratoria. Además, reconocen no haber incluido como SAHS a aquellos pacientes en los que, pese a una alta probabilidad, no encontraron una prueba diagnóstica. Todo ello plantea la posibilidad de un infra o sobrediagnóstico de síndrome de apneas del sueño en esta muestra.

En 2012, Arzt et al<sup>377</sup>, publicaron un artículo semejante al nuestro, multicéntrico, de casos-controles apareados por sexo, edad e índice de masa corporal. Evaluaron mediante poligrafía respiratoria a 82 pacientes consecutivos con diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa. Observaron una mayor prevalencia de SAHS (tomando como punto de corte un  $IAH > 15 \text{ h}^{-1}$ ) en el grupo de pacientes con ETEV que en el grupo control (40 vs 26%,  $p=0,046$ ). En el análisis de regresión logística, ajustado por factores de riesgo clásicos de ETEV, se mantuvo la significación estadística, con un OR de 2,28 (95% CI 1,08-4,85;  $p=0,032$ ). En todo caso, un dato llamativo de ese análisis es el hecho de que los resultados ajustados por regresión logística sólo mantuvieron significación estadística en el grupo de mujeres (OR 4,14, 95% CI 1,01-16,36;  $p=0,042$ ), mientras que en varones no se alcanzó el umbral de significación (OR 1,55, 95% CI 0,57-4,21;  $p=0,391$ ). Los controles fueron reclutados en proporción 1:1 de pacientes ingresados en ese momento en los centros participantes, apareándolos por edad e índice de masa corporal. Las diferencias de género en los resultados de este trabajo no dejan de ser extremadamente llamativas. Los autores sugieren la posible existencia de diferencias en la vasodilatación endotelio-dependiente, que estaría más afectada en mujeres con SAHS con respecto a los varones, basándose en estudios de Faulx et al<sup>378</sup>. Los mismos autores en todo caso reconocen que



dicha variación entre géneros no está suficientemente estudiada y no existen evidencias claras que la justifiquen, entre otras cosas porque la mayor parte de los estudios al respecto reclutaron sólo a varones.

Cabe destacar que en los últimos años se han publicado dos trabajos, paralelos a la realización de nuestro proyecto de investigación, en los que se ha estudiado la incidencia de ETEV en los pacientes con SAHS.

Lin et al<sup>379</sup> evaluaron el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa durante los cinco primeros años tras el diagnóstico de SAHS. Para ello, incluyeron en Taiwan a 1424 pacientes con SAHS y a 14240 controles extraídos de la población general. Observaron una incidencia de ETEV de 2,67 (IC95%: 1,69-4,70) en el grupo de SAHS y de 0,96 (IC95%: 0,75-1,20) en el grupo control. Tras ajuste por características sociodemográficas, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardiaca, HTA, diabetes, cardiopatía isquémica, dislipemia, insuficiencia renal, obesidad, hospitalización y fracturas en el año previo, la proporción de riesgo o *hazard ratio* ajustada fue de 2,07 (IC95%: 1,21-3,52;  $p < 0,01$ ) para el grupo de pacientes con SAHS.

Peng et al<sup>380</sup> han llevado a cabo un protocolo longitudinal de cohortes de modo retrospectivo, mediante el análisis de los pacientes incluidos en la *Taiwán Nacional Health Insurance Research Database* (NHIRD) durante un período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2011. Incluyeron a 3510 pacientes con diagnóstico de SAHS y 35110 controles. Tras ajuste por edad, género y comorbilidades, las proporciones de riesgo de TVP y TEP fueron de 3,50 (IC95%: 1,83-6,69) y 3,97 (IC95%: 1,85-8,51), respectivamente. La incidencia acumulada de TEP en el grupo SAHS resultó ser un 0,3% mayor que la del grupo control. La prevalencia de SAHS en los pacientes con ETEV fue

del 30%, mientras en el grupo no ETEV se mantenía en el 9,1%. A su vez, la incidencia de TVP y TEP fue de 1,96 y 1,37 por 10.000 personas/año, similar al estudio de Lin et al<sup>379</sup>. Algo esperable debido a que la muestra del estudio se extrajo de la misma población de referencia. De todas formas, este último estudio también presenta algunas limitaciones, siendo la principal que no se consideró el nivel de gravedad del SAHS, por lo que no se pudo valorar la relación entre el IAH y enfermedad tromboembólica. Ello resta potencia a este trabajo, ya que los datos apuntan a una relación entre el nivel de gravedad del SAHS y una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad tromboembólica. Otra de sus limitaciones es que se desconocía si los pacientes diagnosticados de SAHS estaban en tratamiento con CPAP o no. Ello supondría un sesgo considerable, debido a que es lógico inferir que un adecuado tratamiento con CPAP podría reducir la incidencia de ETEV en los pacientes con SAHS tratados. De hecho, en investigaciones previas se ha observado un descenso en el estado procoagulante de los pacientes con apnea del sueño que eran tratados con CPAP<sup>381,382,383</sup>. Por último, no se registraron diversos aspectos de las comorbilidades, como el índice de masa corporal, el consumo de tabaco y alcohol, o la historia familiar y el perfil analítico.

## **2.2. Variables secundarias**

### **2.2.1 Comorbilidades**

En este aspecto, los resultados de nuestra tesis muestran coincidencias evidentes con lo descrito previamente en la bibliografía científica, lo que interpretamos como un indicio indirecto de la solidez de nuestros hallazgos.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular clásicos implicados en el desarrollo de aterotrombosis arterial como la dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad o diabetes mellitus, su relación con el desarrollo de trombosis venosa o tromboembolismo pulmonar no está establecida de modo tan evidente como en el caso de la patología arterial.

En nuestros pacientes, encontramos niveles más elevados de triglicéridos ( $p<0,001$ ) y más bajos de colesterol HDL ( $p<0,001$ ) en el grupo TEP. La relación entre dislipidemia y enfermedad tromboembólica ha sido históricamente un tema controvertido. En diversos artículos se evidencia una relación entre la trombogénesis y alteración en el perfil lipídico de los pacientes, como el de Miller et al<sup>384</sup>. Niveles séricos elevados de HDL, especialmente de partículas ricas en apolipoproteínas A1 y E, se asocian a estados de menor viscosidad sanguínea, con inhibición de expresión del factor tisular y descenso en la activación plaquetaria y potenciando la acción antiagregante de la prostaciclina<sup>385</sup>. En conjunto tienen un efecto protector del proceso hemostático<sup>386</sup>. En un estudio reciente de García et al<sup>387</sup>, se evidenció un riesgo de ETEV cuatro veces mayor en pacientes con dislipidemia, así como una mayor tasa de recurrencias, complicaciones y síndrome post-trombótico.

En nuestra tesis, la prevalencia de hipertensión arterial fue del 39,3%, no encontrando una relación significativa con el diagnóstico de TEP ( $p=0,148$ ). La relación entre la hipertensión arterial y un mayor riesgo de trombosis venosa no está establecida, siendo los artículos hasta el momento no concluyentes. En 2005, Glynn y Rosner<sup>388</sup>, en un protocolo prospectivo de una cohorte de 22.071 varones, no encontraron relación entre hipertensión arterial y trombosis venosa. Asimismo, hay estudios en la dirección opuesta, como el llevado a

cabo en una población de 112.822 mujeres por Goldhaber et al<sup>315</sup>, en el que encontraron asociación entre la obesidad, el hábito tabáquico y la hipertensión arterial en pacientes con TEP. Otro estudio en el mismo sentido, fue diseñado por Hansson et al<sup>389</sup>, quienes objetivaron una asociación entre la obesidad troncular y la historia de tabaquismo con la ETEV. En nuestros pacientes, no se evidenció relación entre el tabaquismo y la presencia de enfermedad trombótica ( $p=0,156$ ), de modo análogo al de Braekkan et al<sup>390</sup>. Por el contrario, en ese mismo trabajo sí hubo relación significativa entre el índice de masa corporal y la ETEV, aunque perdió su significación cuando se analizó conjuntamente con el perfil lipídico, la HTA, o la presencia de diabetes. En nuestro caso, la detección de diabetes tampoco se asoció al diagnóstico de TEP ( $p=0,381$ ).

Con respecto al género, en nuestro estudio no se evidenció una asociación significativa con el tromboembolismo pulmonar ( $p=0,336$ ). Por el contrario, Tsai et al<sup>391</sup>, al analizar prospectivamente una cohorte de 19.293 sujetos, apreciaron un mayor riesgo de enfermedad trombótica venosa en varones, con una *odds ratio* de 1,44 (IC95%: 1,10-1,89). Una asociación similar también fue hallada por Braekkan et al<sup>390</sup>, en el estudio comentado anteriormente. Sin embargo, en otros trabajos no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a sexo, como es el caso de los realizados por Silverstein et al<sup>392</sup> y el de Anderson et al<sup>274</sup>.

En lo referente a los factores de riesgo clásicos para ETEV, se vió una relación estadísticamente significativa en la mayoría de ellos, exceptuando las fracturas, embarazo-puerperio, viajes prolongados en avión y toma de anticonceptivos o tamoxifeno. Esto se puede explicar debido al reducido número de pacientes

que mostraron estas alteraciones: dos pacientes con fracturas, un paciente con viaje en avión, cuatro pacientes con toma de anticonceptivos y una mujer tratada con tamoxifeno.

En el resto de factores de riesgo establecidos, se detectó, incluso, alta significación estadística ( $p < 0,001$ ) en un gran número de los mismos, como inmovilización prolongada (OR 2,186), cirugía mayor (OR 2,041), traumatismos (OR 2,02), neoplasias (OR 2,052), ETEV previa (OR 2,063), enfermedades médicas mayores (OR 8,153), accidente cerebrovascular (OR 2,010) y toma de antipsicóticos (OR 2,030).

Si comparamos nuestros resultados con los de los trabajos en los que se evaluó la posible relación entre SAHS y ETEV, observamos que en el de Arnulf et al<sup>332</sup> encontraron una mayor incidencia de HTA (49% vs 8%,  $p < 0,001$ ) en el grupo de SAHS, y eran pacientes con mayor edad (66 vs 54 años,  $p = 0,01$ ), pero no objetivaron diferencias en otros posibles factores tales como sexo o el IMC. Ambrosetti et al<sup>333</sup> no pudo aportar dicha información debido a que no contaba con grupo control. Epstein et al<sup>334</sup> analizaron como factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa la presencia de historia familiar de TVP y/o TEP, toma de anticonceptivos orales, haber tenido un episodio previo de ETEV, embarazo, neoplasias, inmovilización (hospitalización en los 90 días previos o viaje prolongado 8 semanas antes), traumatismo, fracturas, cirugía durante los 30 días previos al evento y varices acusadas en miembros inferiores. No hallaron diferencias en los factores de riesgo adquiridos entre los dos grupos. Desde luego, un aspecto llamativo de este estudio es la ausencia de asociación entre la ETEV y factores de riesgo clásicos, lo que introduce elementos de sospecha metodológica.

En el estudio de Arzt et al<sup>377</sup> los resultados fueron similares a los nuestros también en cuanto al análisis de comorbilidades y posibles factores de confusión. Teniendo en cuenta que los controles estaban apareados por género, edad e IMC; los casos con ETEV mostraron mayor presencia de cirugía o trauma previo ( $p<0,001$ ), inmovilización ( $p<0,001$ ), cáncer ( $p<0,001$ ), TVP y TEP previa ( $p<0,001$  y  $p=0,013$  respectivamente), o historia familiar de ETEV ( $p=0,007$ ). La historia de tabaquismo o toma de anticonceptivos orales fue similar en los dos grupos. Observaron una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en el grupo control ( $p=0,011$ ), mientras que la de EPOC o HTA fue similar en los dos grupos. En todo caso, estos factores no supusieron una alteración en los resultados finales del trabajo, ya que tras el análisis de regresión logística ajustado, se mantuvo la asociación entre el SAHS y ETEV.

Entre los factores asociados al SAHS, se ha propuesto que la obesidad podría tener relación con un estado procoagulante<sup>393,394</sup>. De hecho, diversos estudios relacionan la obesidad con mayor riesgo de ETEV<sup>395,390</sup>. En nuestro proyecto de investigación no se pudo valorar dicha relación debido a que los controles estaban pareados con los casos por IMC. No obstante, el IMC medio en el grupo de TEP de nuestra investigación era similar a protocolos poblacionales en los que se evaluaron los factores de riesgo para TEP<sup>390</sup> ( $27,6 \pm 4,9$  vs  $26,2 \pm 4,5$  Kg/m<sup>2</sup>).

### 2.2.2 Actividad física

Nuestros datos muestran una relación inversamente proporcional entre el riesgo de ETEV y el nivel de actividad física cotidiana, para cualquier punto de corte del IAH.

Previamente, ya se había investigado la actividad física como un factor de riesgo tanto para el SAHS como para la ETEV.

Quan et al<sup>396</sup> registraron datos de 4.275 sujetos procedentes del *Sleep Heart Health Study* (SHHS) y observaron que un mínimo de tres horas a la semana de actividad física vigorosa disminuía el riesgo de SAHS, estimado para un IAH  $\geq 15 \text{ h}^{-1}$  (OR ajustada 0,68 (IC95%: 0,51-0,91). A su vez, se sugería un efecto protector mayor en hombres y en pacientes con obesidad.

En el mismo sentido, Peppard et al<sup>397</sup> estudiaron 1.104 pacientes de 30 a 60 años, incluidos en la *Wisconsin Sleep Cohort Study*, apreciando que el riesgo de SAHS moderado-grave (IAH  $> 15 \text{ h}^{-1}$ ) se reducía de modo significativo con un mayor nivel de ejercicio físico. De igual modo, en nueve pacientes con SAHS leve-moderado, Norman et al<sup>398</sup> observaron un descenso significativo en el IAH, la eficiencia de sueño y el índice de *arousals* tras un programa de ejercicio físico. En un artículo similar, Giebelhaus et al<sup>399</sup> objetivaron un descenso en el índice de trastornos respiratorios tras un programa de entrenamiento físico de cuatro horas a la semana durante seis meses.

Todos estos resultados apuntan a un posible efecto beneficioso del ejercicio físico regular como factor de protección en el SAHS.

También se ha investigado la relación entre el grado de actividad física y el riesgo de enfermedad tromboembólica. Múltiples trabajos relacionan el estilo de vida sedentario con una mayor posibilidad de desarrollar ETEV, como también

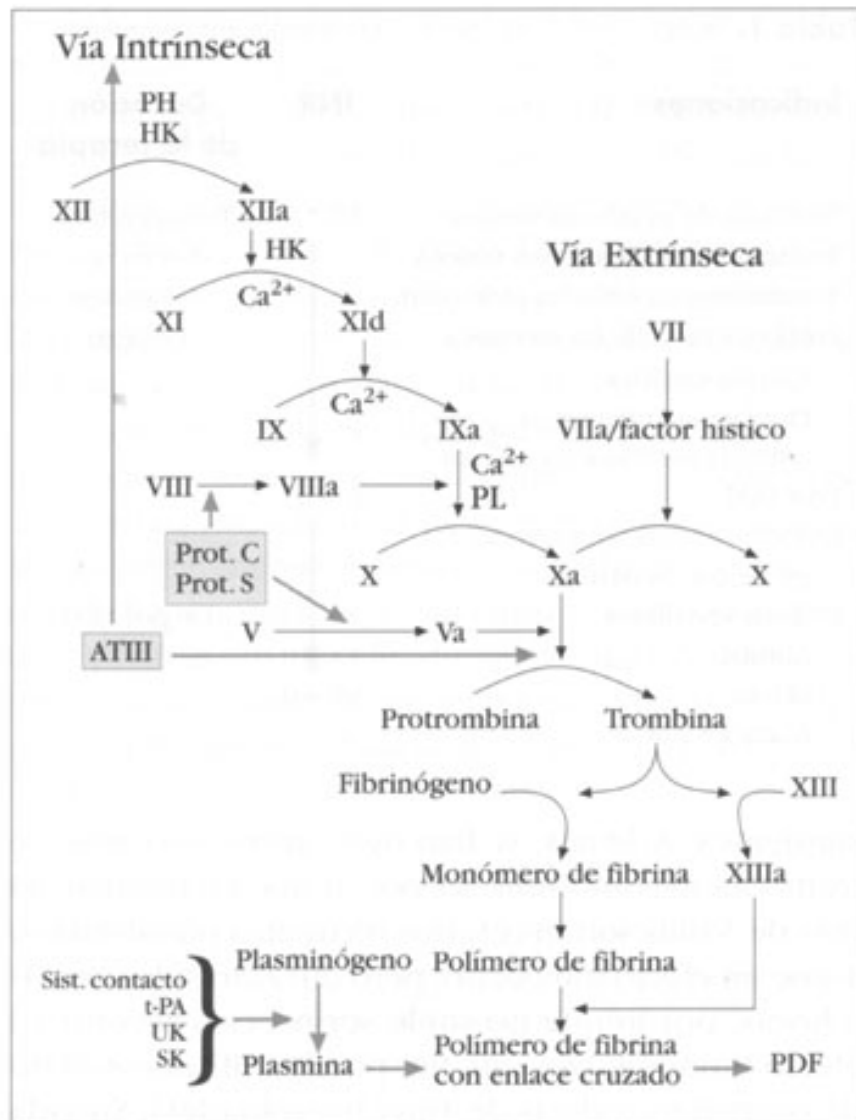
sucede en nuestra tesis. Ya en la segunda guerra mundial, se publicaron estudios en los que se apuntaba a una posible relación entre casos de tromboembolismo pulmonar en personas que pasaban períodos prolongados sentados en los refugios antiaéreos durante los bombardeos de Londres<sup>400</sup>.

En 2008, Tapson et al<sup>401</sup> reconoce al sedentarismo como uno de los posibles factores de riesgo de TEP, destacando el trabajo de Beasley et al<sup>402</sup> en el que se describe un caso de TEP asociado a sedentarismo debido al trabajo prolongado con ordenadores. En este sentido West et al<sup>403</sup> llevaron a cabo un protocolo de casos-controles con 213 pacientes, en los que se puso de manifiesto tras ajuste por otros factores de riesgo, un riesgo aumentado en un 10% de enfermedad tromboembólica venosa por cada hora sentado (*odds ratio*: 1,1; IC95%: 1,0–1,2). Si además se tenían en cuenta las horas sin levantarse del puesto de trabajo, el riesgo aumentaba un 20% por hora (*odds ratio*: 1,2, IC95%: 0,96–1,6).

### **2.2.3 Alteraciones en el perfil de coagulación**

En nuestro trabajo, observamos diferencias estadísticamente significativas en el factor V, VII y VIII, siendo mayores los niveles de factores V y VIII en suero en el grupo TEP y menores en el factor VII. Ello sugiere un aumento de la vía intrínseca en detrimento de la vía extrínseca de coagulación en el grupo TEP de nuestra investigación (figura 22).





**Figura 22.** Resumen esquemático de las principales vías de la coagulación

En la introducción de este trabajo de tesis doctoral, ya expusimos los datos previos por los que en múltiples estudios se objetiva un aumento de los factores procoagulantes en los pacientes con SAHS, en lo que supone la base fisiopatológica que justificaría su potencial papel como factor de riesgo de ETEV. Incluso varios trabajos muestran un descenso del estado procoagulante en los pacientes con SAHS tratados mediante CPAP, con una disminución de los

niveles de la actividad de coagulación<sup>404</sup>, la actividad plaquetaria<sup>320,405</sup> o de cambios en la actividad de fibrinólisis<sup>406</sup>. Todo ello implicaría no sólo el papel del SAHS como factor de riesgo de la enfermedad tromboembólica, sino además la reducción del riesgo de desarrollo de la misma mediante un adecuado tratamiento de los episodios de apneas e hipopneas.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. En nuestro estudio se aprecia una mayor prevalencia de índice de apneas-hipopneas (IAH) elevado en los pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) que en el grupo control.
2. Con respecto al grupo control, objetivamos un índice de apneas-hipopneas más elevado y un índice de desaturaciones nocturno mayor en el grupo con tromboembolismo pulmonar.
3. Evidenciamos una relación independiente entre el índice de apneas-hipopneas y la presencia de tromboembolismo pulmonar.
4. La relación entre el índice de apneas-hipopneas y tromboembolismo pulmonar se comporta de un modo dosis-dependiente: por cada punto de aumento del IAH se produce un aumento del riesgo de TEP del 4%, y se mantiene para los diferentes puntos de corte de gravedad.
5. Sin embargo, la combinación de un índice de apneas-hipopneas elevado y de somnolencia diurna excesiva no parece constituir un factor de riesgo para la existencia de tromboembolismo pulmonar.
6. La relación entre un índice de apneas-hipopneas elevado y tromboembolismo pulmonar es todavía mayor en aquellos casos en los que no se identifican otros factores de riesgo convencionales.

7. El nivel de actividad física se relacionó de forma inversamente proporcional con el desarrollo de tromboembolismo pulmonar.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

- 
- <sup>1</sup> Documento de consenso nacional sobre síndrome de apneas e hipopneas del sueño. Grupo español de sueño, Madrid, Año 2005.
- <sup>2</sup> Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Durán J, Mangado NG, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol 1998;34:204-6.
- <sup>3</sup> Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of Sleep disorders breathing among middle aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-6.
- <sup>4</sup> Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:685-9.
- <sup>5</sup> Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. Eur Respir J 2009;33:907-14.
- <sup>6</sup> Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea in the elderly. A population-based study in the general population aged 71-100. Annual Meeting of ERS. Madrid. European Respiratory J 2000;16(supl 31):167.
- <sup>7</sup> Punjabi M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5:136-43.
- <sup>8</sup> Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med 2010;11:441-6.
- <sup>9</sup> Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. Prev Med 2010;51:18-23.
- <sup>10</sup> Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? Diabetes Care 2008;31(Suppl 2):303-9.
- <sup>11</sup> Riha RL. Clinical assesment of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea síndrome. Ther Adv Resp Dis 2010;4:83-91.

- 
- <sup>12</sup> Durán-Cantolla J, Mar J, De La Torre G, Rubio R, Guerra L. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del estado español. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:259-67.
- <sup>13</sup> Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001;24:96-105.
- <sup>14</sup> Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J, and the Cooperative Group Burgos-Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999;340:847-51.
- <sup>15</sup> Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:18-22.
- <sup>16</sup> Lavie P, Hever P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, Rubin AH. Mortality in sleep apnoea patients; multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18:149-57.
- <sup>17</sup> Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008;31:1071-8.
- <sup>18</sup> Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31:1079-85.
- <sup>19</sup> Phillipson EA. Sleep apnea. A major public health problem. *N Engl J Med* 1993;328:1271-3.
- <sup>20</sup> Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, Bahammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1999;2:225-9.
- <sup>21</sup> Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.
- <sup>22</sup> McNicholas WT. Implications of pathophysiology for management of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:5:524-9.



- 
- <sup>23</sup> Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1300-3.
- <sup>24</sup> Suratt PM, Wilhoit SC, Cooper K. Induction of airway collapse with subatmospheric pressure in awake patients with sleep apnea. *J Appl Physiol* 1984;57:140-6.
- <sup>25</sup> Boudewyns A, Punjabi N, Van de Heyning PH, De Backer WA, O'Donnell CP, Schneider H, et al. Abbreviated method for assessing upper airway function in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:1031-41.
- <sup>26</sup> Esteller E. Anatomía de las vías aéreas superiores. Mecanismos de producción del SAHS. *Vigilia Sueño* 1995;7:32-4.
- <sup>27</sup> Schwab RJ, Gupta KB, Geffer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1673-89.
- <sup>28</sup> Trudo FJ, Geffer WB, Welch KC, Gupta KB, Maislin G, Schwab RJ. State-related changes in upper airway caliber and surrounding soft-tissue structures in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1259-70.
- <sup>29</sup> Caballero P, Alvarez-Sala R, García-Río F, Prados C, Hernán MA, Villamor J, et al. CT in the evaluation of the upper airway in healthy subjects and in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1998;113:111-6.
- <sup>30</sup> Morrison DL, Launois SH, Isono S, Feroah TR, Whitelaw WA, Remmers JE. Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:606-11.
- <sup>31</sup> Nguyen ATD, Yim S, Malhotra A. In: *Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea*, edited by Kushida CA. New York: Informa Healthcare USA, 2007.
- <sup>32</sup> Schwab RJ, RJ, Geffer WB, Pack AL, Hoffman EA. Dynamic imaging of the upper airway during respiration in normal subjects. *J Appl Physiol* 1993;74:1504-14.
- <sup>33</sup> Wasicko MJ, Leiter JC, Erlichman JS, Strobel RJ, Bartlett D Fr. Nasal and pharyngeal resistance alter topical vasoconstriction in normal humans. *Am J Respir Dis* 1991;144:1048-52.

- 
- <sup>34</sup> Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:241-6.
- <sup>35</sup> Malkhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Bikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1388-95.
- <sup>36</sup> Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of sleep obstructive apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:2440-50.
- <sup>37</sup> Pillar O, Fogel RB, Malhotra A, Bauregard J, Edwards JK, Shea SA, et al. Genioglossal inspiratory activation: central respiratory vs mechanoreceptive influences. *Respir Physiol* 2001;127:23-38.
- <sup>38</sup> Pierce R, White D, Malhotra A, Edwards JK, Kleverlann D, Palmer L, et al. Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnoea. *Eur Respir J* 2007;30:345-53.
- <sup>39</sup> Fleury B. Pharyngeal musculature and obstructive sleep apnea syndrome. *Rev Mal Respir* 2000;17 (Suppl 3):15-20.
- <sup>40</sup> Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 2025-30.
- <sup>41</sup> Pagnotta SE, Lape R, Quitadamo C, Nistri A. Pre- and postsynaptic modulation of glycinergic and GABAergic transmission by muscarinic receptors on rat hypoglossal motoneurons in vitro. *Neuroscience* 2005;130:783–95.
- <sup>42</sup> Heym J, Steinfels GF, Jacobs BL. Activity of serotonin-containing neurons in the nucleus raphe pallidus of freely moving cats. *Brain Res* 1982;251:259–76.
- <sup>43</sup> Veasey SC, Panckeri KA, Hoffman EA, Pack AI, Hendricks JC. The effects of serotonin antagonists in an animal model of sleepdisordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 776–86.
- <sup>44</sup> Berry RB, Yamaura EM, Gill K, Reist C. Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22:1087–92
- <sup>45</sup> Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991;100: 416–21.

- 
- <sup>46</sup> Kraiczi H, Hedner J, Dahlof P, Ejnell H, Carlson J. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22:61–7.
- <sup>47</sup> Salazar-Grueso EF, Rosenberg RS, Roos RP. Sleep apnea in olivopontocerebellar degeneration: treatment with trazodone. *Ann Neurol* 1988 23:399–401.
- <sup>48</sup> Nigro CA, Rhodius EE. Variation and duration of arousal in obstructive sleep apnea. *Med Sci Monit* 2005;11:188-92.
- <sup>49</sup> Horner R.L. The neuropharmacology of upper airway motor control in the awake and asleep states: implications for obstructive sleep apnoea. *Respir Res* 2001;2: 286-94.
- <sup>50</sup> Orem J, Kubin L. Respiratory physiology: central neural control. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, edited by Kryger MH, Roth J, and Dement WC. Philadelphia, PA: Saunders, 2005.
- <sup>51</sup> Dempsey JA, Skatrud JB. A sleep-induced apneic threshold and its consequences. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1163–70.
- <sup>52</sup> Henke KG, Dempsey JA, Kowitz JM, Skatrud JB. Effects of sleep-induced increases in upper airway resistance on ventilation. *J Appl Physiol* 1990;69:617–24.
- <sup>53</sup> Lo YL, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A, Heinzer RA, Eikermann M, et al. Influence of wakefulness on pharyngeal airway muscle activity. *Thorax* 2007; 62:799–805.
- <sup>54</sup> García-Río F, Pino JM, Ruiz A, Alvaro D, Alonso A, Villasante C, et al. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in patients with OSAS. *Eur Respir J* 2002;20:724-32.
- <sup>55</sup> Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991;100:894–902.
- <sup>56</sup> Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1983;55:1718–24.
- <sup>57</sup> Garpestad E, Katayama H, Parker JA, Ringler J, Lilly J, Yasuda T, et al. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1992;73:1743–8.

- 
- <sup>58</sup> Chen L, Scharf SM. Systemic and myocardial hemodynamics during periodic obstructive apneas in sedated pigs. *J Appl Physiol* 1998;84:1289–98.
- <sup>59</sup> Schneider H, Schaub CD, Chen CA, Andreoni KA, Schwartz AR, Smith PL, et al. Neural and local effects of hypoxia on cardiovascular responses to obstructive apnea. *J Appl Physiol* 2000;88:1093–102.
- <sup>60</sup> Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. *Clin Auton Res* 1992; 2:171–6.
- <sup>61</sup> Katragadda S, Xie A, Puleo D, Skatrud JB, Morgan BJ. Neural mechanism of the pressor response to obstructive and nonobstructive apnea. *J Appl Physiol* 1997;83:2048–54.
- <sup>62</sup> O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996;80:773–81.
- <sup>63</sup> Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 1995;79:581–8.
- <sup>64</sup> Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993;74:2969–75.
- <sup>65</sup> Imadojemu VA, Gleeson K, Gray KS, Sinoway LI, Leuenberger UA. Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 61–6.
- <sup>66</sup> Anand A, Remsburg-Sailor S, Launois SH, Weiss JW. Peripheral vascular resistance increases after termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* ,2001;91:2359–65.
- <sup>67</sup> Gilmartin G, Tamisier R, Anand A, Cunningham D, Weiss JW. Evidence of impaired hypoxic vasodilation after intermediate-duration hypoxic exposure in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:2173–80.
- <sup>68</sup> Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 1587–91.
- <sup>69</sup> Hajak G, Klingelhofer J, Schulz-Varzegi M, Sander D, Ruther E. Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest* 1996;110:670–9.

- 
- <sup>70</sup> Klingelhofer J, Hajak G, Sander D, Schulz-Varzegi M, Ruther E, Conrad B. Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. *Stroke* 1992;23: 1427–33.
- <sup>71</sup> Przybylowski T, Bangash MF, Reichmuth K, Morgan BJ, Skatrud JB, Dempsey JA. Mechanisms of the cerebrovascular response to apnoea in humans. *J Physiol* 2003;548: 323–32.
- <sup>72</sup> Nijima M, Kimura H, Edo H, Shinozaki T, Kang J, Masuyama S, et al. Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 1766–72.
- <sup>73</sup> Schroeder JS, Motta J, Guilleminault C. Hemodynamic studies in sleep apnea. In: *Sleep Apnea Syndromes*, edited by Guilleminault C and Dement WC. New York: Liss, 1978.
- <sup>74</sup> Morgan BJ, Crabtree DC, Puleo DS, Badr MS, Toiber F, Skatrud JB. Neurocirculatory consequences of abrupt change in sleep state in humans. *J Appl Physiol* 1996;80:1627–36.
- <sup>75</sup> Morgan BJ, Dempsey JA, Pegelow DF, Jacques A, Finn L, Palta M, et al. Blood pressure perturbations caused by subclinical sleep-disordered breathing. *Sleep* 1998;21: 737–46.
- <sup>76</sup> Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1763–8.
- <sup>77</sup> Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1998;6 Suppl: 529–31.
- <sup>78</sup> Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;97: 943–5.
- <sup>79</sup> Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995;8: 222–9.

- 
- <sup>80</sup> Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS, Leuenberger UA. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2007;131: 1406–13.
- <sup>81</sup> Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, Leuenberger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1333–8.
- <sup>82</sup> Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16:274–80.
- <sup>83</sup> Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183–1189.
- <sup>84</sup> Kumar GK, Rai V, Sharma SD, Ramakrishnan DP, Peng YJ, Souvannakitti D, et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 2006;575: 229–39.
- <sup>85</sup> Peng YJ, Overholt JL, Kline D, Kumar GK, Prabhakar NR. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10073–78.
- <sup>86</sup> Prabhakar NR, Kumar GK. Oxidative stress in the systemic and cellular responses to intermittent hypoxia. *Biol Chem* 2004;385: 217–21.
- <sup>87</sup> Rey S, Del RR, Iturriaga R. Contribution of endothelin-1 to the enhanced carotid body chemosensory responses induced by chronic intermittent hypoxia. *Brain Res* 2006;1086:152–9.
- <sup>88</sup> Lam SY, Fung ML, Leung PS. Regulation of the angiotensin converting enzyme activity by a time-course hypoxia in the carotid body. *J Appl Physiol* 2004;96:809–13.
- <sup>89</sup> Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. Enhanced activity of carotid body chemoreceptors in rabbits with heart failure: role of nitric oxide. *J Appl Physiol* 1999;86:1273–82.
- <sup>90</sup> Marcus NJ, Li YL, Bird CE, Olson EB, Smith SS, Sorenson KI, et al. Chronic intermittent hypoxia alters chemoreflex control of lumbar sympathetic nerve activity and carotid body protein expression. *FASEB J* 2009;23:1008-12.

- 
- <sup>91</sup> Weiss JW, Liu MD, Huang J. Sleep apnoea and hypertension: physiological basis for a causal relationship of obstructive sleep apnoea to hypertension. *Exp Physiol* 2007;92:21–6.
- <sup>92</sup> Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1490–6.
- <sup>93</sup> Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2008;26:885–92.
- <sup>94</sup> García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez I, Ortuño F, Villasante C, Villamor J. Sleep apnea and hypertension. The role of chemoreceptors and the sympathetic system. *Chest* 2000;117:1417–25.
- <sup>95</sup> Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* 2007;131:1379–86.
- <sup>96</sup> Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJ, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:984–8.
- <sup>97</sup> Tanriverdi H, Evrengul H, Kara CO, Kuru O, Tanriverdi S, Ozkurt S, et al. Aortic stiffness, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea: non-invasive indicators of atherosclerosis. *Respiration* 2006;73:741–50.
- <sup>98</sup> Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2007;30: 669–76.
- <sup>99</sup> Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169: 348–53.
- <sup>100</sup> Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA, Hernanz A, de la Pena M, Pierola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax* 2009;64:581–6.

- 
- <sup>101</sup> Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 566–70.
- <sup>102</sup> Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27:123–8.
- <sup>103</sup> Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2003;124:1386–92.
- <sup>104</sup> Troncoso Brindeiro CM, da Silva AQ, Allahdadi KJ, Youngblood V, Kanagy NL. Reactive oxygen species contribute to sleep apnea-induced hypertension in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:2971–6.
- <sup>105</sup> Landmesser U, Spiekermann S, Preuss C, Sorrentino S, Fischer D, Manes C, et al. Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:943–8.
- <sup>106</sup> Laursen JB, Rajagopalan S, Galis Z, Tarpey M, Freeman BA, Harrison DG. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 1997;95:588–93.
- <sup>107</sup> Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009;33:1467–84.
- <sup>108</sup> Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462–4.
- <sup>109</sup> Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313–6.
- <sup>110</sup> Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:129–34.



- 
- <sup>111</sup> Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, Bartolomé S, Rodríguez-Padial L. Continuous positive airway pressure decreases elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 1 in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2008;32:1009-15.
- <sup>112</sup> Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172: 625–30.
- <sup>113</sup> Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tousoulis D, Alchanatis M, et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens* 2007;25:141–6.
- <sup>114</sup> Phillips C, Hedner J, Berend N, Grunstein R. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. *Sleep* 2005;28:604–9.
- <sup>115</sup> Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2166–71.
- <sup>116</sup> Duyndam MC, Hulscher TM, Fontijn D, Pinedo HM, Boven E. Induction of vascular endothelial growth factor expression and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  protein by the oxidative stressor arsenite. *J Biol Chem* 2001;276: 48066–76.
- <sup>117</sup> Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249–57.
- <sup>118</sup> Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension* 2008;51:161–7.
- <sup>119</sup> Yu HJ, Lin BR, Lee HS, Shun CT, Yang CC, Lai TY, et al. Sympathetic vesicovascular reflex induced by acute urinary retention evokes proinflammatory and proapoptotic injury in rat liver. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:1005–14.
- <sup>120</sup> Bleeker T, Zhang H, Madamanchi N, Patterson C, Faber JE. Catecholamine-induced vascular wall growth is dependent on generation of reactive oxygen species. *Circ Res* 2004;94:37–45.

- 
- <sup>121</sup> Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest* 2002;122:326–34.
- <sup>122</sup> Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999;100:706–12.
- <sup>123</sup> Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670–6.
- <sup>124</sup> Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378–84.
- <sup>125</sup> Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:706–12.
- <sup>126</sup> Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91:7–11.
- <sup>127</sup> Barcelo A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agustí AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;16:644–7.
- <sup>128</sup> Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:824–30.
- <sup>129</sup> Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:3407–12.
- <sup>130</sup> Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, Hui DS. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121:422–9.
- <sup>131</sup> Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2007;99:1298–302.

- 
- <sup>132</sup> Chen L, Zhang J, Gan TX, Chen-Izu Y, Hasday JD, Karmazyn M, et al. Left ventricular dysfunction and associated cellular injury in rats exposed to chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2008;104:218–23.
- <sup>133</sup> Chen L, Einbinder E, Zhang Q, Hasday J, Balke CW, Scharf SM. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:915–20.
- <sup>134</sup> Hayashi T, Yamashita C, Matsumoto C, Kwak CJ, Fujii K, Hirata T, et al. Role of gp91phox-containing NADPH oxidase in left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxic stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:2197–203.
- <sup>135</sup> Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190–5.
- <sup>136</sup> Phillips BG, Somers VK. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5:380–5.
- <sup>137</sup> Williams AJ, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney JL, Santiago S. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985;55:1019–22.
- <sup>138</sup> García-Río F, Pino JM, Alonso A, Arias MA, Martínez I, Alvaro D, et al. White coat hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2004;125:817–22.
- <sup>139</sup> Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106–9.
- <sup>140</sup> Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC, III, Unger T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992;19:555–61.
- <sup>141</sup> Marcus NJ, Olson EB Jr, Bird CE, Philippi NR, Morgan BJ. Time-dependent adaptation in the hemodynamic response to hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;165:90–6.
- <sup>142</sup> Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten HT, Leiby BE, Vela- Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289–95.

- 
- <sup>143</sup> Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829–36.
- <sup>144</sup> O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1159–64.
- <sup>145</sup> Fletcher EC, Orolinova N, Bader M. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. *J Appl Physiol* 2002;92:627–33.
- <sup>146</sup> Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68–73.
- <sup>147</sup> Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344–8.
- <sup>148</sup> Martinez-Garcia MA, Gomez-Aldaravi R, Soler-Cataluna JJ, Martinez TG, Bernacer-Alpera B, Roman-Sanchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:951–7.
- <sup>149</sup> Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Ziegler MG, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hipertensión* 2006;47:840–5.
- <sup>150</sup> Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204–10.
- <sup>151</sup> Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebocontrolled trial. *Chest* 2006;129:1459–67.
- <sup>152</sup> Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:718–26.

- 
- <sup>153</sup> Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker HF, Grote L, Voigt KH, et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004; 23:255–62.
- <sup>154</sup> Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:1015–23.
- <sup>155</sup> Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006; 27:1229–35.
- <sup>156</sup> Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez de la Torre M, Martínez Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-8.
- <sup>157</sup> Robinson GV, Langford BA, Smith DM, Stradling JR. Predictors of blood pressure fall with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA). *Thorax* 2008;63:855–9.
- <sup>158</sup> Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005 46:156–61.
- <sup>159</sup> Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844–51.
- <sup>160</sup> Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19–25.
- <sup>161</sup> García Río F. El síndrome de apneas del sueño como causa y consecuencia de la insuficiencia cardíaca congestiva. *Med Clin (Barc)* 2001;116:312-4.
- <sup>162</sup> Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101–6.

- 
- <sup>163</sup> Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154–9.
- <sup>164</sup> Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Alderson M. Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;102:100–5.
- <sup>165</sup> Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1632–6.
- <sup>166</sup> Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kosmas EN, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2002;20:1239–45.
- <sup>167</sup> Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:1133–8.
- <sup>168</sup> García-Río F, Arias MA. Obstructive sleep apnea and left ventricular systolic and diastolic dysfunction. *Sleep Med Clin* 2007;2:565-74.
- <sup>169</sup> Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375-83.
- <sup>170</sup> Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* 2007;131:1379–86.
- <sup>171</sup> Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1538–44.
- <sup>172</sup> Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990;8:941–6.
- <sup>173</sup> Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martínez I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J* 2006; 27:207-15.

- 
- <sup>174</sup> Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361–6.
- <sup>175</sup> Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233–41.
- <sup>176</sup> Arias MA, García Río F. Disfunción ventricular en el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas durante el sueño: en búsqueda de la relevancia clínica. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:569-72.
- <sup>177</sup> Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14:179–84.
- <sup>178</sup> Moee T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996;101:251–6.
- <sup>179</sup> Moee T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910–3.
- <sup>180</sup> Hla KM, Young T, Finn LA, Peppard PE, Kinsey TJ, Ende D. Electrocardiographically indicated cardiovascular disease in sleep disordered breathing. *Sleep Breath* 2008;12:251–8.
- <sup>181</sup> Abinader EG, Peled N, Sharif D, Lavie P. ST-segment depression during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1994;73:727.
- <sup>182</sup> Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345:1085–7.
- <sup>183</sup> Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341–5.
- <sup>184</sup> Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1744–9.

- 
- <sup>185</sup> García-Río F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;168:1328-35.
- <sup>186</sup> Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910–6.
- <sup>187</sup> Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110:364–7.
- <sup>188</sup> Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuño F, Martínez I, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005;127:15-22.
- <sup>189</sup> Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589–94.
- <sup>190</sup> Olmetti F, La Rovere MT, Robbi E, Taurino AE, Fanfulla F. Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2008;9:471–2.
- <sup>191</sup> Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;118:591–5.
- <sup>192</sup> Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998;11:434–9.
- <sup>193</sup> Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 215–8.
- <sup>194</sup> Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352:1206–14.
- <sup>195</sup> Weitzenblum E, Chaouat A. Obstructive sleep apnea syndrome and the pulmonary circulation. *Ital Heart J* 2005;6:795-8.



- 
- <sup>196</sup> Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J, Fletcher JG. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:525–33.
- <sup>197</sup> Laaban JP, Cassuto D, Orvoen-Frija E, Iliou MC, Mundler O, Leger D, et al. Cardiorespiratory consequences of sleep apnoea syndrome in patients with massive obesity. *Eur Respir J* 1998;11:20–7.
- <sup>198</sup> Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8:537–41.
- <sup>199</sup> Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas MR. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1518–26.
- <sup>200</sup> Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1997;157:2483–7.
- <sup>201</sup> Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345–9.
- <sup>202</sup> Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934–9.
- <sup>203</sup> Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001;68:566–72.
- <sup>204</sup> Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109:380–6.
- <sup>205</sup> Podszus T, Bauer W, Mayer J, Penzel T, Peter JH, von Wichert P. Sleep apnea and pulmonary hypertension. *Klin Wochenschr* 1986;64:131–4.
- <sup>206</sup> Hetzel M, Kochs M, Marx N, Woehrle H, Mobarak I, Hombach V, Hetzel J. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea: frequency and causes of pulmonary hypertension. *Lung* 2003;181:157–66.

- 
- <sup>207</sup> Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1274–80.
- <sup>208</sup> Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:152–8.
- <sup>209</sup> Arias MA, García-Río F, Alonso A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: Effects of continuous positive airway pressure. A randomized, controlled and crossover study. *Eur Heart J* 2006;27:1106-13.
- <sup>210</sup> Hansson PO, Werlin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med* 1997;157:1665-70.
- <sup>211</sup> Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
- <sup>212</sup> Huang W, Goldberg RJ, Cohen AT, Anderson FA, Kiefe CI, Gore JM, et al. Declining Long-term Risk of Adverse Events after First-time Community-presenting Venous Thromboembolism: The Population-based Worcester VTE Study (1999 to 2009). *Thromb Res* 2015;135:1100-6.
- <sup>213</sup> Dickson BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. *Univ Toronto Med J* 2004; 81:166-71.
- <sup>214</sup> Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008; 143:180-90.
- <sup>215</sup> Juretschke Moragues, M A, Barbosa Ayúcar, C. Tromboembolismo pulmonar. *Monografías de Neumomadrid*. Madrid. Ediciones Doyma. 2002.
- <sup>216</sup> Goldhaber SZ. Epidemiology of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. En: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Thomas DP, Tuddenham EGD, editores. *Haemostasis and Thrombosis*. New York, NY: Churchill-Livingstone; 1994: 1327-33.
- <sup>217</sup> Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996;76:824-34.

- 
- <sup>218</sup> Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86:92-103.
- <sup>219</sup> Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
- <sup>220</sup> Schafer AI. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lancet* 1994;344:1738-42.
- <sup>221</sup> Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003;138:128-34.
- <sup>222</sup> Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008;112:19-27.
- <sup>223</sup> Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997;77:444-51.
- <sup>224</sup> Blajchman M, Austin R, Fernandez-Rachubinski F, Sheffield W. Molecular basis of inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1992;80:2159-71.
- <sup>225</sup> Lane DA, Caso R. Antithrombin: Structure, genomic organization, function and inherited deficiency. Tuddenham EGD, editor. *The Molecular Biology of Coagulation*. Bailliere's Clinical Haematology. London, UK: Bailliere Tindall; 1989:961-98.
- <sup>226</sup> Olds RJ, Lane DA, Mille B, Chowdhury V, Thein SL. Antithrombin: the principal inhibitor of thrombin. *Semin Thromb Haemostas* 1994;20:353-72.
- <sup>227</sup> Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994;87: 106-12.
- <sup>228</sup> De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
- <sup>229</sup> Rosenberg RD. Actions and interactions of antithrombin and heparin. *N Engl J Med* 1975;292:146-51.
- <sup>230</sup> Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thromb Haemost* 1987;58:1094.

- 
- <sup>231</sup> Esmon CT. Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Haemost* 1993;70:29-35.
- <sup>232</sup> Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb* 1992;12:135-45.
- <sup>233</sup> Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995;73:87-93.
- <sup>234</sup> Miletich JP, Sherman L, Broze G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317:991-6.
- <sup>235</sup> Grandrille S, Greengard JS, Alhenc-Gelas M, Juhan-Vague I, Abgrall JF, Jude B, et al. Incidence of activated protein C resistance caused by the AR506 GLN mutation in factor V in 113 unrelated symptomatic protein C-deficient patients. *Blood* 1995;86:219-24.
- <sup>236</sup> Dahlback B, Stenflo J. A natural anticoagulant pathway: protein C, S, C4b-binding protein and thrombomodulin. En: Blood AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, editors. *Haemostasis and thrombosis*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1994:671-98.
- <sup>237</sup> De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
- <sup>238</sup> Simmonds RE, Ireland H, Lane DA, Zoller B, García de Frutos P, Dahlback B. Clarification of the risk for venous thrombosis associated with hereditary protein S deficiency by investigation of a large kindred with a characterized gene defect. *Ann Intern Med* 1998;128:8-14.
- <sup>239</sup> Zöller B, García de Frutos P, Dahlbäck B. Evaluation of the relationship between protein S and C4b binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. *Blood* 1995;85:3524-31.
- <sup>240</sup> Simmonds RE, Ireland H, Kunz G, Lane DA. Identification of 19 protein S gene mutations in patients with phenotypic protein S deficiency and thrombosis. Protein S Study Group. *Blood* 1996;88:4195-204.

- 
- <sup>241</sup> Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.
- <sup>242</sup> Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, De Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
- <sup>243</sup> Kalafatis M, Haley PE, Lu D, Bertina RM, Long GL, Mann KG. Proteolytic events that regulate factor V activity in whole plasma from normal and activated protein C (APC)-resistant individuals during clotting: an insight into the APC-resistant assay. *Blood* 1996;87:4695-4707.
- <sup>244</sup> Barhoover MA, Kalafatis M. Cleavage at both Arg306 and Arg506 is required and sufficient for timely and efficient inactivation of factor Va by activated protein C. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:317-24.
- <sup>245</sup> Dahlbäck B. Resistance to activated protein C, the ARG506 to GLN mutation in the factor V gene, and venous thrombosis. Functional test and DNA-based assays, pros and cons. *Thromb Haemost* 1995;73:739-42.
- <sup>246</sup> Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and Factor V Leiden as risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:449-53.
- <sup>247</sup> Schroeder W, Koessling M, Wulff K, Wehnert M, Herrmann FH. World distribution of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1996;347:58-9.
- <sup>248</sup> Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism in Factor Leiden carriers: a population-based cohort study. *J Thromb Haemost* 2005;3:305-11.
- <sup>249</sup> Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med* 2004;140:330-7.
- <sup>250</sup> Lensen R, Bertina RM, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. High factor VIII levels contribute to the thrombotic risk in families with factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001;114:380-6.

- 
- <sup>251</sup> Tosetto T, Rodeghiero F, Martinelli I, De Stefano V, Missiaglia E, Chiusolo P, et al. Additional genetic risk factors for venous thromboembolism in carriers of the factor V Leiden mutation. *Br J Haematol* 1998;103:871-6.
- <sup>252</sup> Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, De Stefano V, Cumming T, Arruda V, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:809-16.
- <sup>253</sup> Curvers J, Thomassen MC, Rimmer J, Hamulyak K, van der Meer J, Tans G, et al. Effects of hereditary and acquired risk factors of venous thrombosis on a thrombin generationbased APC resistance test. *Thromb Haemost* 2002;88:5-11.
- <sup>254</sup> Souto JC, Coll I, Llobet D, del Río E, Oliver A, Mateo J, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998;80:366-9.
- <sup>255</sup> Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma P, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-703.
- <sup>256</sup> Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology* 1999;116:144-8.
- <sup>257</sup> Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000; 343:1015-18.
- <sup>258</sup> De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562-5.
- <sup>259</sup> Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: Increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998; 97:1037-41.

- 
- <sup>260</sup> Eikelboom JW, Baker RI, Parsons R, Taylor RR, van Bockxmeer FM. No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998; 80:878-80.
- <sup>261</sup> Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
- <sup>262</sup> Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Koster T, Blann AD, Vos HL, et al. High factor VIII antigen levels increase the risk of venous thrombosis but are not associated with polymorphisms in the von Willebrand factor and factor VIII gene. *Br J Haematol* 2001;115:156-8.
- <sup>263</sup> Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
- <sup>264</sup> Kyrle PA, Minar E, Hirschi M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-62.
- <sup>265</sup> Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Semin Hematol* 1997;34:171-87.
- <sup>266</sup> Bos GM, den Heijer M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:387-91.
- <sup>267</sup> Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-6.
- <sup>268</sup> Malinov MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Int Med* 1994;236:603-17.
- <sup>269</sup> Bernardi F, Legnani C, Micheletti F. A heparin cofactor II mutation (HCII Rimini) combined with factor V Leiden or type I protein C deficiency in two unrelated thrombophilic subjects. *Thromb Haemost* 1996;76:505-9.
- <sup>270</sup> Tait RC, Walker ID, Conkie JA, Islam SI, McCall F. Isolated familial plasminogen deficiency may not be a risk factor for thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;76:1004-8.
- <sup>271</sup> Schorer AE, Singh J, Basara ML. Dysfibrinogenemia: A case with thrombosis (fibrinogen Richfield) and an overview of the clinical and laboratory spectrum. *Am J Hematol* 1995;50:200-8.

- 
- <sup>272</sup> Ratnoff OD, Busse RJ, Sheon RP. The demise of John Hageman. *N Engl J Med* 1968;279:760-6.
- <sup>273</sup> Lodi S, Isa L, Pollini E, Bravo AF, Scalvini. Defective intrinsic fibrinolytic activity in a patient with severe factor XII deficiency and myocardial infarction. *Scand J Haematol* 1984;33:80-2.
- <sup>274</sup> Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151:933–8.
- <sup>275</sup> Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: Travel and Risk for Venous Thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009;151:180-90.
- <sup>276</sup> Botella FG, Labiós Gómez M, Brasó Aznar JV. Trombosis venosa profunda: presente y futuro. *Med Clin (Barc)* 2000;114:584-96.
- <sup>277</sup> Walker MC, Garner EJ, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:162-9.
- <sup>278</sup> Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink G, Kloosterman GJ. Epidemiological observations of thrombo-embolic disease during pregnancy and in the puerperium in 56,022 women. *Int J Gynaecol Obstetr* 1983;21:327-31.
- <sup>279</sup> Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstetr Gynecol Scand* 1983;62:239-43.
- <sup>280</sup> Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, et al. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: A meta analysis. *Lancet* 1992;340:152-6.
- <sup>281</sup> Hull RD, Raskob GE. Prophylaxis of venous thromboembolic disease following hip and knee surgery. *J Bone Joint Surg* 1986;68:146-50.
- <sup>282</sup> Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132-75.



- 
- <sup>283</sup> Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: A multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. Arch Intern Med 1998; 158:873-8.
- <sup>284</sup> Eikelboom JW, Quinlan DJ, Dockett JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2001;358:9-15.
- <sup>285</sup> Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1994;331:1601-6.
- <sup>286</sup> Sibai BM. Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy what should the clinician do? N Engl J Med 1999;340:50-2.
- <sup>287</sup> Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. N Engl J Med 1998;338:1169-73.
- <sup>288</sup> Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy. J Clin Oncol 2000;18:3065-7.
- <sup>289</sup> Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: An epidemiological study. BMJ 1994;308:891-4.
- <sup>290</sup> Gore JM, Appelbaum JS, Greene HL, Dexter L, Dalen JE. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. Ann Intern Med 1982;96:556-60.
- <sup>291</sup> Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 1992;327:1128-33.
- <sup>292</sup> Hettiarachchi RJK, Lok J, Prins MH, Büller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis. Cancer 1998;83:180-5.
- <sup>293</sup> Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125:785-93.
- <sup>294</sup> Prins MH, Hettiarachchi RJ, Lensing AW, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? Thromb Haemost 1997;78:121-5.

- 
- <sup>295</sup> Fennerty T. Screening for cancer in venous thromboembolic disease. The incidence is higher but intensive screening isn't warranted. *BMJ* 2001;323:704-5.
- <sup>296</sup> Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-91.
- <sup>297</sup> Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: Which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997;78:1316-8.
- <sup>298</sup> Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:1846-50.
- <sup>299</sup> Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961;1146-7.
- <sup>300</sup> Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med* 1999;159:65-70.
- <sup>301</sup> Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD .Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996;312:83-8.
- <sup>302</sup> Douketis JD, Ginsberg JS, Holbrook A, Crowther M, Duku EK, Burrows RF. A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 1997; 157:1522-30.
- <sup>303</sup> Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995;346:1575-82.
- <sup>304</sup> Kenneth AB, Gregory YH. Overview of the causes of venous thrombosis. UpToDate (11.3). August 1, 2003.

- 
- <sup>305</sup> Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-96.
- <sup>306</sup> Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- <sup>307</sup> Fogarty PF, Rick ME, Swain SM. Tamoxifen and thrombosis: Current clinical observations and guidelines. *Principles and Practice of Oncology Updates*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002;16:1-8.
- <sup>308</sup> Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:286-94.
- <sup>309</sup> Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000;356:1219-23.
- <sup>310</sup> Harris EN, Pierangeli SS. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Springer Semin Immun* 1994;26:223-45.
- <sup>311</sup> McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4120-4.
- <sup>312</sup> Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1424-6.
- <sup>313</sup> Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001;323:601-2.
- <sup>314</sup> Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435-41.
- <sup>315</sup> Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277:642-5.

- 
- <sup>316</sup> Reinhart WH, Oswald J, Walter R, Kuhn M. Blood viscosity and platelet function in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002;27:201–7.
- <sup>317</sup> Nobili L, Schiavi G, Bozano E, De Carli F, Ferrillo F, Nobili F. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;22:21–7.
- <sup>318</sup> Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2039–42.
- <sup>319</sup> Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004;59:777–82.
- <sup>320</sup> von Kanel R, Lored JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2006;10:139–46.
- <sup>321</sup> Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haeberli A, Gugger M. *In vivo* platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002;69:229–34.
- <sup>322</sup> von Kanel R, Lored JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007;131:733-9.
- <sup>323</sup> von Kanel R, Natarajan L, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Lored JS, Dimsdale JE. Day/Night rhythm of hemostatic factors in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010;33:371-377.
- <sup>324</sup> Rangemark, C, Hedner, JA, Carlson, JT, et al Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18:188-94.
- <sup>325</sup> Zamarrón C, Ricoy J, Riveiro A, Gude F. Plasminogen activator inhibitor-1 in obstructive sleep apnea patients with and without hypertension. *Lung* 2008;186:151-6.
- <sup>326</sup> Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa S, Pickering TG, Shimada K, et al. Increased low-grade inflammation and plasminogen-activator inhibitor-1 level in nondippers with sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2008;26:1181-7.

- 
- <sup>327</sup> Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1879-83.
- <sup>328</sup> Mehra R, Xu F, Babineau DC, Tracy RP, Jenny NS, Patel SR, Redline S. Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross-sectional results of the Cleveland Family Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:826-33.
- <sup>329</sup> Godfrey S, Meltzer E, Shabbath T. Pulmonary embolism and the Pickwick syndrome. *Br J Dis Chest* 1972;66:155-61.
- <sup>330</sup> MacGregor MI, Block AJ, Ball WC, Jr. Topics in clinical medicine: serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. *Johns Hopkins Med J* 1970;126:279-95.
- <sup>331</sup> Hasegawa R, Shiomi T, Sasanabe R, Otake K, Banno K, Oki Y, et al. Sleep apnea syndrome in patients with pulmonary thromboembolism. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:342-3.
- <sup>332</sup> Arnulf I, Merino-Andreu M, Perrier A, Birolleau S, Similowski T, Derenne JP. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism. *JAMA* 2002;287:2655-66.
- <sup>333</sup> Ambrosetti M, Lucioni A, Ageno W, Conti S, Neri M. Is venous thromboembolism more frequent in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *J Thromb Haemost* 2004;2:1858-60.
- <sup>334</sup> Epstein MD, Segal LN, Ibrahim SM, Friedman N, Bustami R. Snoring and the risk of obstructive sleep apnea in patients with pulmonary embolism. *Sleep* 2010;33:1069-74.
- <sup>335</sup> Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, Roccella EJ, Lenfant C. Measuring Blood Pressure Accurately. New and Persistent Challenges. *JAMA* 2003;289:1027-30.
- <sup>336</sup> Polese JF, Santos-Silva R, de Oliveira Ferrari PM, Sartori DE, Tufik S, Bittencourt L. Is portable monitoring for diagnosing obstructive sleep apnea syndrome suitable in elderly population? *Sleep Breath* 2013;17:679-86.
- <sup>337</sup> Sanchís Aldás J, Casan Clarà P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989;25:132-42.
- <sup>338</sup> American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.

- 
- <sup>339</sup> Quanjer H, Trammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 16):5-40.
- <sup>340</sup> Johns M W. A new method for measuring daytime sleepiness. *Sleep* 1991; 14:540-5.
- <sup>341</sup> Chiner E, Arriero J M, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia de Epworth en pacientes con síndrome de apnea de sueño. *Arch Bronconeumol* 1999;35:422-7.
- <sup>342</sup> Gander P H, Marshall N S, Harris R, Reid R. The Epworth Sleepiness Scale: Influence of age, ethnicity and socioeconomic deprivation. *Sleep* 2005;28:249-53.
- <sup>343</sup> Thorpy MJ. The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test. The Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:268-76.
- <sup>344</sup> Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:406-22.
- <sup>345</sup> Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-95.
- <sup>346</sup> Ekelund U, Sepp H, Brage S, Becker W, Jakes R, Hennings M, et al. Criterion-related validity of the last 7-day, short form of the International Physical Activity Questionnaire in Swedish adults. *Public Health Nutr* 2006;9: 258-65.
- <sup>347</sup> Kolbe-Alexander TL, Lambert EV, Harkins JB, Ekelund U. Comparison of two methods of measuring physical activity in South African older adults. *J Aging Phys Act* 2006;14:98-114.
- <sup>348</sup> Vandelanotte C, De Bourdeaudhuij I, Philippaerts R, Sjöström M, Sallis JF. Reliability and validity of a computerized and Dutch version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). *J Phys Act Health* 2005;2:63-75.
- <sup>349</sup> Sperber AD, Devellis RF, Boehlecke B. Cross-cultural translation: Methodology and validation. *Journal of Cross-Cultural Psychology* 1994;25: 501-24.

- 
- <sup>350</sup> Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743–53.
- <sup>351</sup> Mortelé KJ, OlivaMR, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital. *Am J Roentgenol* 2005;184:31–4.
- <sup>352</sup> Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost* 2007;5:50–4.
- <sup>353</sup> Kooiman J, Klok FA, Mos IC, van der Molen A, de Roos A, Sijpkens YW et al. Incidence and predictors of contrast-induced nephropathy following CT-angiography for clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8:409–11.
- <sup>354</sup> Mamlouk MD, vanSonnenberg E, Gosalia R, Drachman D, Gridley D, Zamora JG, et al. Pulmonary embolism at CT angiography: implications for appropriateness, cost, and radiation exposure in 2003 patients. *Radiology* 2010;256:625–32.
- <sup>355</sup> Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992;339:347-50.
- <sup>356</sup> Alonso Alvarez M de L, Terán Santos J, Cordero Guevara J, González Martínez M, Rodríguez Pascual L, Viejo Bañuelos JL, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome: analysis of costs. *Arch Bronconeumol* 2008;44:22-8.
- <sup>357</sup> Golpe R, Jiménez A, Carpizo R. Home sleep studies in the assessment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chest*. 2002;122:1156-61.
- <sup>358</sup> Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 2009;135:330-6.
- <sup>359</sup> El Shayeb M, Topfer LA, Stafinski T, Pawluk L, Menon D. Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and metaanalysis. *CMAJ* 2014;186: 25-51.

- 
- <sup>360</sup> Redline S, Tosteson T, Boucher MA, Millman RP. Measurement of sleep-related breathing disturbances in epidemiologic studies. Assessment of the validity and reproducibility of a portable monitoring device. *Chest* 1991;100:1281-6.
- <sup>361</sup> White DP, Gibb TJ, Wall JM, Westbrook PR. Assessment of accuracy and analysis time of a novel device to monitor sleep and breathing in the home. Home monitoring actimetry. *Sleep* 1995;18:115-26.
- <sup>362</sup> Parra O, García-Escasans N, Montserrat JM, García Eroles L, Ruiz J, López JA, et al. Should patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome be diagnosed and managed on the basis of home sleep studies? *Eur Respir J* 1997;10:1720-4.
- <sup>363</sup> Yin M, Miyazaki S, Ishikawa K. Evaluation of type 3 portable monitoring in unattended home setting for suspected sleep apnea: factors that may affect its accuracy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:204-9.
- <sup>364</sup> Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, Truksinas E, Alonso FF, Tufik S, et al. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2009;32:629-36.
- <sup>365</sup> Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2011;47:143-56.
- <sup>366</sup> Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med* 2003;37:197-206.
- <sup>367</sup> Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR Jr, Montoye HJ, Sallis JF, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:71-80.
- <sup>368</sup> Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32( Suppl 9):498-504.
- <sup>369</sup> Kim Y, Park I, Kang M. Convergent validity of the international physical activity questionnaire (IPAQ): meta-analysis. *Public Health Nutr* 2013;16:440-52.



- 
- <sup>370</sup> Wang C, Chen P, Zhuang J. Validity and reliability of International Physical Activity Questionnaire-Short Form in Chinese youth. *Res Q Exerc Sport* 2013;84:80-6.
- <sup>371</sup> Curry WB, Thompson JL. Comparability of accelerometer- and IPAQ-derived physical activity and sedentary time in South Asian women: A cross-sectional study. *Eur J Sport Sci* 2014;24:1-8.
- <sup>372</sup> Hong TK, Trang NH, van der Ploeg HP, Hardy LL, Dibley MJ. Validity and reliability of a physical activity questionnaire for Vietnamese adolescents. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012;9:93.
- <sup>373</sup> Bassett DR, Ainsworth BE, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, King GA. Validity of four motion sensors in measuring moderate intensity physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(Suppl 9):471-80.
- <sup>374</sup> Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:1–5.
- <sup>375</sup> Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
- <sup>376</sup> Bosanquet JP, Bade BC, Zia MF, Karo A, Hassan O, Hess BT, et al. Patients with venous thromboembolism appear to have higher prevalence of obstructive sleep apnea than the general population. *Clin Appl Thromb Haemost* 2011;17:119–24.
- <sup>377</sup> Arzt M, Luigart R, Schum C, Lüthje L, Stein A, Koper I, et al. "Circulation and Sleep" working group of the German Society of Sleep Research and Sleep Medicine (DGSM). Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2012;40:919-24.
- <sup>378</sup> Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, Aylor JE, Wright AT, Redline S. Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27: 1113–20.
- <sup>379</sup> Lin CC, Keller JJ, Kang JH, Hsu TC, Lin HC. Obstructive sleep apnea is associated with an increased risk of venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2013;1:139-45.

- 
- <sup>380</sup> Yi-Hao Peng, Wei-Chih Liao, Wei-Sheng Cheng, Chih-HsinMuo, Chia-Chen Chu, Ching-Jung Liu, et al. Association between obstructive sleep apnea and deep vein trombosis/pulmonary embolism: a population based retrospective cohort study. *Trombosis Research* 2014;134:340-5.
- <sup>381</sup> Jurado-Gómez B, Fernandez-Marin MC, Gómez-Chaparro JL, Muñoz-Cabrera L, Lopez-Barea J, Perez-Jimenez F, et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37:873-9.
- <sup>382</sup> Oga T, Chin K, Tabuchi A, Kawato M, Morimoto T, Takahashi K, et al. Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:862-9.
- <sup>383</sup> Hui DS, Ko FW, Fok JP, Chan MC, Li TS, Tomlinson B, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;125:1768-75.
- <sup>384</sup> Miller AG. Postprandial lipaemia and haemostatic factors. *Atherosclerosis* 1998;141:47-51.
- <sup>385</sup> Dangas G, Badimon JJ, Smith DA. Pravastatin thepy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic haemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1294-1304.
- <sup>386</sup> Norata GD, Callegari E, Marchesi M, Chiesa G, Eriksson P, Catapano AL. High-density lipoproteins induce transforming growth factor-beta2 expression in endothelial cells. *Circulation* 2005;111:2805-11.
- <sup>387</sup> García A, Ene G, Miranda C, Vidal R, Mata R, Llamas MP. Asociación entre enfermedad tromboembólica venosa y dislipidemia. *Med Clin (Barc)* 2014;143:1-5.
- <sup>388</sup> Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 2005;162:975–82.
- <sup>389</sup> Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: “the study of men born in 1913.” *Arch Intern Med* 1999;159:1886 –90.

- 
- <sup>390</sup> Brækkan SK, Hald EM, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Rosendaal FR, et al. Competing risk of atherosclerotic risk factors for arterial and venous thrombosis in a general population: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:487-91.
- <sup>391</sup> Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182–9.
- <sup>392</sup> Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Lohse CM, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
- <sup>393</sup> De Pergola G, De Mitrio V, Giorgino F, Sciaraffia M, Minenna A, Di Bari L, et al. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:527-35.
- <sup>394</sup> Cigolini M, Targher G, Bergamo Andreis IA, Tonoli M, Agostino G, De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:368-74.
- <sup>395</sup> Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2010;121:1896-903.
- <sup>396</sup> Quan SF, O'Connor GT, Quan JS, Redline S, Resnick HE, Shahar E, et al. Association of physical activity with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007;11:149-57.
- <sup>397</sup> Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004;27:480-4.
- <sup>398</sup> Norman JF, Von Essen SG, Fuchs RH, McElligott M. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res Online*. 2000;3:121-9.
- <sup>399</sup> Giebelhaus V, Strohl KP, Lormes W, Lehmann M, Netzer N. Physical Exercise as an Adjunct Therapy in Sleep Apnea-An Open Trial. *Sleep Breath* 2000;4:173-6.
- <sup>400</sup> Simpson K. Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet* 1940;i:744.
- <sup>401</sup> Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037-52.

- 
- <sup>402</sup> Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003;21:374-6.
- <sup>403</sup> West J, Perrin K, Aldington S, Weatherall M, Beasley R. A casecontrol study of seated immobility at work as a risk factor for venous thromboembolism. *J R Soc Med* 2008;101:237-43.
- <sup>404</sup> Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax* 2012;67:639-44.
- <sup>405</sup> Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:612-7.
- <sup>406</sup> Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-6.

---

## **VIII. ABREVIATURAS**

---

AC: apneas centrales del sueño

AM: apneas mixtas del sueño

AO: apneas obstructivas del sueño

ASDA: *American Sleep Disorders Association*

AT: antitrombina

ATS: *American Thoracic Society*

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea

DL: dislipidemia

DM: diabetes mellitus

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESD: excesiva somnolencia diurna

ETEV: enfermedad tromboémbolica venosa

FA: fibrilación auricular

FC: frecuencia cardiaca

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FVC: capacidad vital forzada

HTA: hipertensión arterial

HDL: lipoproteínas de alta densidad

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva

IAH: índice de apneas-hipopneas

ID: índice de desaturación

IMC: índice de masa corporal

IPAQ: cuestionario internacional de actividad física

LDL: lipoproteínas de baja densidad

MET: equivalente metabólico

---

NREM: fase de sueño sin movimientos oculares rápidos

NO: óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *odds ratio* o razón de probabilidades

PA: presión arterial

PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de anhídrido carbónico

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno

PC: proteína C

PCR: proteína C reactiva

PR: poligrafía respiratoria

PS: proteína S

PSG: polisomnografía

REM: fase de movimientos oculares rápidos del sueño

SAF: síndrome antifosfolípido

SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SpO<sub>2</sub>: saturación de oxihemoglobina

TA: tensión arterial

TC: tomografía axial computerizada

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TC90: tiempo con saturación de oxihemoglobina menor del 90%

TEP: tromboembolismo pulmonar

TEV: tromboembolia venosa

TG: triglicéridos

---

TVP: trombosis venosa profunda

VA: vía aérea

VAS: vía aérea superior



---

## **IX. APÉNDICES**

---

## **Apéndice 1. Documento de consentimiento informado del estudio**

### **Valoración del síndrome de apneas-hipopneas del sueño como factor de riesgo para la enfermedad tromboembólica**

#### **Consentimiento informado**

Las apneas durante el sueño consisten en episodios repetidos de obstrucción de la garganta durante el sueño que ocasionan la aparición de paradas respiratorias repetidas. Los síntomas más frecuentes son los ronquidos entrecortados y las pausas respiratorias detectadas por el/la compañero/a, y con frecuencia, el cansancio y la somnolencia diurna. Diferentes estudios han evidenciado que esta enfermedad está asociada a la aparición de hipertensión arterial y a otras complicaciones cardio-vasculares que podrían deteriorar su estado de salud.

La enfermedad tromboembólica venosa consiste en la presencia de trombos en el interior de las venas, habitualmente en las piernas, que en bastantes ocasiones se sueltan y tras pasar por el corazón, acaban en el interior de los vasos pulmonares, obstruyendo el paso de sangre, y por lo tanto dificultando el intercambio de oxígeno. Los síntomas más habituales son dificultad para la respiración y dolor en el pecho.

Existen datos previos, que podrían hacer pensar que el síndrome de apneas del sueño fuese un factor de riesgo para tener enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Se le ofrece la posibilidad de participar en este estudio del que formarán parte sujetos de características similares a las suyas. El objetivo del estudio es conocer si el tener apneas durante el sueño, se relaciona con la enfermedad tromboembólica venosa.

Su participación en el estudio consiste en realizar un estudio de sueño en su domicilio y en el laboratorio de la Unidad de Sueño del Hospital Son Dureta si existieran dudas. Se le extraerá sangre a la mañana siguiente. Así mismo se le proporcionaran unos sencillos test, fáciles de completar, mediante los cuales pretendemos conocer el grado de somnolencia y de actividad física diaria. En el caso de que no tuviera una ecocardiografía reciente se solicitaría una para evaluar su corazón.

Antes de aceptar participar en el estudio debe conocer que usted no tiene ninguna obligación de participar y que es totalmente voluntario. Si decidiera no participar, esto no afectará a su cuidado médico ni a las decisiones sobre su tratamiento. Su doctor le responderá a todas aquellas preguntas que se le planteen.

Este estudio permitirá mejorar el conocimiento de su enfermedad. Este estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital, La Comisión

---

de Ética y Ensayos Clínicos, la dirección del hospital y el Fondo sanitario de la Seguridad Social.

Si Ud. tiene alguna duda o problema, no dude en ponerse en contacto con el servicio de Neumología llamando al teléfono 971-175112.

\_\_\_\_\_ me ha proporcionado una copia de este consentimiento informado.

Se me ha dado la oportunidad de preguntar sobre cualquier cuestión relacionada con el estudio. Me ha sido explicado que puedo decidir no participar en el estudio, sin que ello repercuta en el seguimiento de mi enfermedad ni en el tratamiento médico.

He leído y comprendido todo lo que se me ha explicado, y consiento en participar en el estudio bajo mi responsabilidad:

Firma \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ paciente \_\_\_\_\_  
Fecha \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ del  
paciente \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ investigador \_\_\_\_\_  
Fecha \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ del  
investigador \_\_\_\_\_

---

**Apéndice 2. Hoja de recogida de pacientes que abandonan el estudio**

**HOJA DE ABANDONO**

<b>NOMBRE Y APELLIDOS (iniciales)</b>	<b>CÓDIGO DEL PACIENTE</b>	<b>CAUSA DE ABANDONO</b>

**Apéndice 3. Documento de aprobación por el comité de ética del Hospital Universitario La Paz**



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid

**INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Don Jesús Frías Iniesta, Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

**C E R T I F I C A**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Dr. Francisco García del Río del Servicio de Neumología del Hospital General para que se realice el proyecto de investigación titulado **“VALORACIÓN DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR”** código HULP: PI-566

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital Universitario La Paz por el Dr. Francisco García del Río de Neumología del Hospital General como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 6 de Agosto de 2007

Firmado:  
Don Jesús Frías Iniesta

---

#### **Apéndice 4. Pautas para la toma de la presión arterial**

##### **Ambiente:**

- Estar en una habitación tranquila.
- Evitar ruidos y situaciones de alarma.
- La temperatura ambiente debe rondar los 20°

##### **Paciente:**

- No comer abundantemente, no fumar, no beber alcohol ni café, ni hacer ejercicio, al menos media hora antes de la visita.
- No tomar agentes simpaticomiméticos, incluidos los midriáticos.
- No tener la vejiga de la orina llena.
- No haber tomado la medicación antihipertensiva por la mañana, para hacer la toma de la PA en el periodo “valle” del medicamento y no en plena fase de acción farmacológica del mismo.

##### **Postura del paciente:**

- Colocar el brazo sin ropa que comprima.
- Sentarse cómodamente (posición recomendada para las tomas habituales) o bien tumbarse, poniendo el brazo donde se vaya a medir la PA apoyado y a la altura del corazón.
- Esperar en esta posición cinco minutos.
- Para descartar hipotensión postural u ortostática debe medirse la PA al minuto y a los cinco minutos tras ponerse de pie. Se confirma si hay un descenso de la PAS  $\geq 20$  mmHg y/o de la PAD  $\geq 10$  mmHg.

##### **Instrumentos de medida de la tensión arterial**

- El aparato de medida más aconsejable es el esfigmomanómetro de mercurio. Pueden utilizarse también esfigmomanómetros aneroides, no se recomienda el uso de aparatos electrónicos.
- Los tipos de brazal más empleados en adultos tienen las siguientes dimensiones de la cámara hinchable:
  - 12 cm (anchura) x 23-24 cm (longitud). Para brazos normales.
  - 15 cm x 31 o 15 x 39 cm: para personas obesas.
  - 18 cm x 36 a 50 cm: para personas muy obesas o para tomar la PA en las piernas.

Un manguito pequeño sobreestima las cifras de PA y un manguito demasiado grande las infravalora. En caso de duda es preferible utilizar un manguito tan grande como sea posible.

---

Modelo	Características	Utilización	Ventajas
<b>Esfigomanómetro de mercurio</b>	<p>Columna de mercurio graduada de 2 en 2 mmHg</p> <p>Brazal y bolsa insuflable</p> <p>Pera, válvulas y conexiones de goma</p>	<p>Colocación del aparato en una superficie plana, a la altura de los ojos</p> <p>Revisiones y calibraciones anuales de todo el aparato</p>	<p>Mecanismo sencillo, preciso y barato. El más utilizado para diagnóstico y evaluación de la terapia antihipertensiva</p> <p>Aparato usado en la mayoría de ensayos clínicos</p>
<b>Manómetro aneroide</b>	<p>Esfera con aguja indicadora</p> <p>Brazal y bolsa insuflable</p> <p>Pera, válvula y conexiones de goma</p>	<p>Revisiones y calibraciones cada 6 meses</p>	<p>Fácil manejo</p> <p>Poco peso</p> <p>Ocupa poco espacio</p>

#### Técnica:

- El aparato (en el caso de columnas de mercurio) debe estar a la altura de los ojos del observador.
- Colocar el manguito dejando libre la fosa antecubital.
- Palpar la arteria braquial y colocar suavemente el estetoscopio aproximadamente a 2 cm. por debajo del brazal.
- La tensión arterial sistólica (PAS) se calcula por palpación de la arteria radial y se debe inflar el manguito rápidamente hasta 20-30 mmHg por encima del nivel en que desaparece la onda del pulso.
- El desinflado debe hacerse a una velocidad uniforme de unos 2 mmHg por segundo o latido cardíaco.
- Se utiliza la primera aparición del sonido (fase I de Korotkoff) para definir la PAS y la desaparición del sonido (fase V) para definir la tensión arterial diastólica (PAD).
- En la toma inicial debe medirse la PA en ambos brazos, y si se encuentra una diferencia de presión superior a 10 mmHg se deben valorar las posibles causas y considerar como presión del individuo la medida más alta. En las visitas sucesivas se determinará la PA únicamente en el brazo con cifras más elevadas ("brazo control").
- En cada visita deben hacerse al menos dos tomas de la PA separadas entre sí por 2 minutos y promediar los valores. Si las primeras dos lecturas difieren en más de 5 mm Hg, deberían efectuarse tomas

---

adicionales hasta que la diferencia se estabilice. Considerar como PA de la visita la media de las dos últimas tomas.

Es recomendable registrar inmediatamente las cifras de PA y no manifestar preferencia por determinados números.

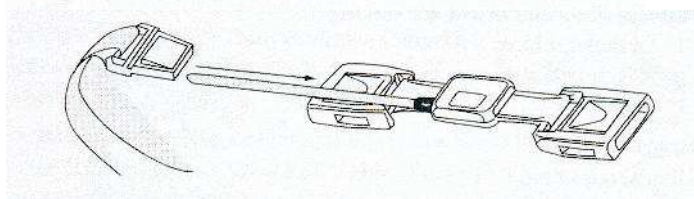
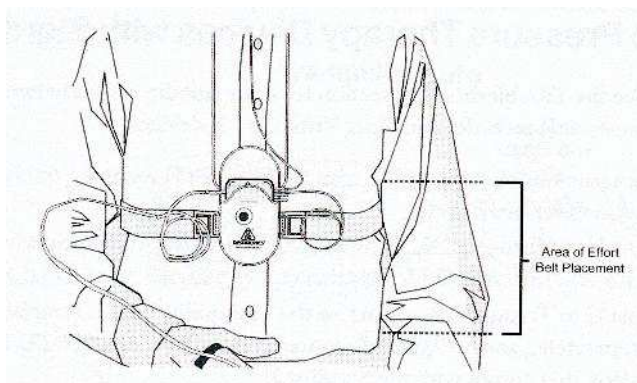


---

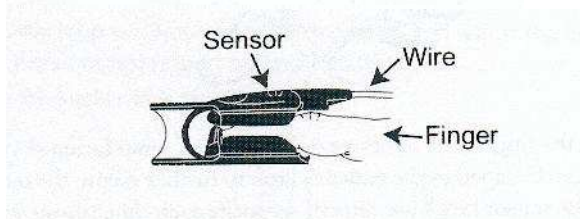
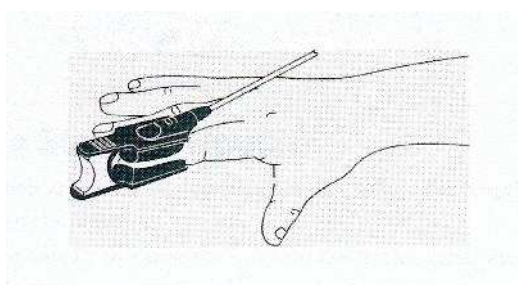
**Apéndice 5. Instrucciones de utilización del aparato de poligrafía respiratoria domiciliar Stardust II**

**COLOCACIÓN DE LOS SENSORES**

**CINTURÓN ABDOMINAL:** cuatro dedos por encima del ombligo coloque el cinturón alrededor del abdomen. Inserte el extremo libre en la ranura del sensor y ajústelo bien pero sin que resulte molesto.

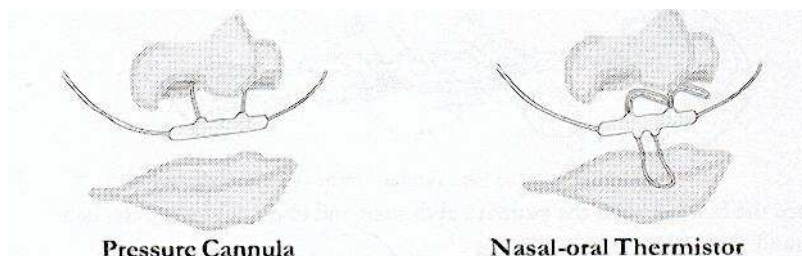


**PULSIOXÍMETRO:** coloque el sensor alrededor de la uña de un dedo de la mano que habitualmente no use para escribir con el dibujo de la uña y el cable hacia arriba. Fijar con esparadrapo el cable al dedo.



---

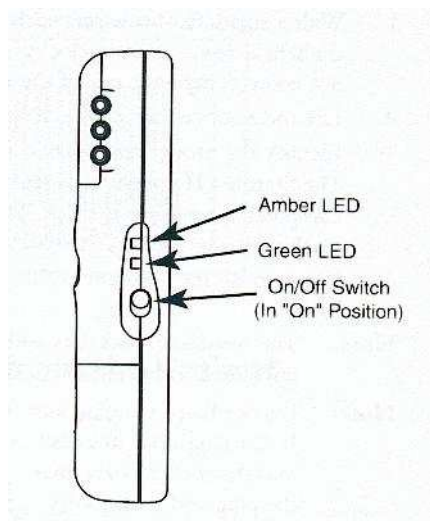
**SENSOR DE FLUJO DE AIRE:** sitúe las puntas de la cánulas en ambos orificios nasales, pase los dos extremos de los tubos por detrás de las orejas y luego ajuste la anilla para que quede ajustado por debajo de la mandíbula. Fije con esparadrapo a ambos pómulos la cánula.



Una vez tumbado en la cama, vuelva a ajustar las banda del abdomen. Cuando usted esté listo para dormir, encienda la unidad pulsando el botón *On/Off Switch* hacia la posición *On* (luz encendida). No presione el botón de color morado. Ahora la unidad está encendida y registrando información. Si se despierta durante la noche, no toque ningún botón ni se quite sensor alguno, aunque se tenga que levantar.

Cuando se vaya a levantar a la mañana siguiente, ponga el botón *On/Off Switch* hacia la posición *Off*.

Ahora ya puede quitarse, con cuidado de no dañarlos, todos los sensores y bandas, y colocarlos en la bolsa que le dieron en su centro de atención. No es necesario que desenchufe los sensores.



---

**Apéndice 6. Cuestionario específico de sueño**

- a. ¿Cuántas horas duerme por la noche de media los días laborables?
  - i. N° de horas de media -----
- b. ¿Cuántas horas duerme por la noche de media los días festivos?
  - i. N° de horas de media -----
- c. ¿Hace siesta durante los días laborables?
  - i. Tiempo en minutos -----
- d. ¿Hace siesta durante los días festivos?
  - i. Tiempo en minutos -----
- e. ¿Cuántas veces se despierta usted con la sensación de ahogo por la noche?
  - i. Nunca
  - ii. A veces
  - iii. Frecuentemente
  - iv. Siempre o casi siempre
- f. ¿Cuántas veces de media se levanta a orinar por la noche?
  - i. Nunca
  - ii. A veces
  - iii. Frecuentemente
  - iv. Siempre o casi siempre
- g. ¿Cuántas veces tiene dolor de cabeza cuando se levanta por la mañana?
  - i. Nunca
  - ii. A veces
  - iii. Frecuentemente
  - iv. Siempre o casi siempre
- h. ¿Cuántas veces por las mañanas al levantarse tiene la sensación de no haber descansado?
  - i. Nunca
  - ii. A veces
  - iii. Frecuentemente
  - iv. Siempre o casi siempre

- 
- i. ¿Ronca usted mientras duerme o le han dicho que lo hace?
- i. Nunca
  - ii. A veces
  - iii. Frecuentemente
  - iv. Siempre o casi siempre
- j. ¿Le han dicho que se “para” usted de respirar mientras duerme?
- i. Nunca
  - ii. A veces
  - iii. Frecuentemente
  - iv. Siempre o casi siempre

---

### **Apéndice 7. Escala de somnolencia de Epworth**

**NOMBRE Y APELLIDOS (iniciales):**

**CODIGO DEL PACIENTE:**

**FECHA:**

**¿Cómo es de fácil que dé una cabezada o se quede dormido en las siguientes situaciones?**

No tiene que ver con sentirse cansado. Piense en sus costumbres habituales en esos momentos. Si no ha estado en alguna de esas situaciones recientemente, piense cómo se comportaría si estuviese en ella. Use la siguiente escala y elija el número más apropiado a cada situación según esta escala:

**0= Nunca me duermo**

**1= Pocas posibilidades de dormirme**

**2= Bastantes posibilidades de dormirme**

**3= Casi siempre me duermo**

<b>SITUACIÓN</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>Sentado y leyendo</b>	
<b>Viendo la TV</b>	
<b>Sentado e inactivo en un lugar público</b>	
<b>De pasajero en el coche durante más de una hora, sin pausas</b>	
<b>Descansando, a media tarde</b>	
<b>Sentado, hablando con alguien</b>	
<b>Sentado, tranquilo tras una comida sin alcohol</b>	
<b>En el coche, al parar unos minutos por el tráfico</b>	
<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	

---

## **Apéndice 8. Cuestionario internacional de actividad física**

Estamos interesados en saber la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos siete días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos siete días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos diez minutos continuos.

1. Durante los **últimos siete días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

\_\_\_\_\_ Ninguna actividad física vigorosa ***Pase a la pregunta 3***

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las practicó?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

\_\_\_\_\_ No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos siete días**. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los **últimos siete días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

\_\_\_\_\_ **días por semana**

\_\_\_\_\_ Ninguna actividad física moderada ***Pase a la pregunta 5***

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

\_\_\_\_\_ No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos siete días**. Esto incluye trabajo en la casa, **caminatas** para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio o placer.

---

5. Durante los **últimos siete días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos diez minutos continuos?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

\_\_\_\_\_ No caminó ***Pase a la pregunta 7***

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

\_\_\_\_\_ No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permaneció **sentado(a)** en la semana en los **últimos siete días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión.

7. Durante los **últimos siete días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día en la semana**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

\_\_\_\_\_ No sabe/No está seguro(a)

**Este es el final del cuestionario, gracias por su participación.**



---

**Apéndice 9. Control de antecedentes patológicos y tratamiento farmacológico**

**1. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS** (antes del episodio de TEP en los casos)

- a. Hipertensión arterial
  - a. Si
  - b. No
- b. Depresión/ Ansiedad
  - a. Si
  - b. No
- c. Diabetes mellitus
  - a. Si
  - b. No
- d. Hipercolesterolemia
  - a. Si
  - b. No
- e. Inmovilización prolongada (más de cuatro días antes del episodio)
  - a. Si
  - b. No
- f. Cirugía mayor
  - a. Si
  - b. No
- g. Traumatismos
  - a. Si
  - b. No
- h. Fracturas (cadera, mmii)
  - a. Si
  - b. No
- i. Neoplasias
  - a. Si
    - i. Especificar.....
  - b. No
- j. Embarazo y puerperio
  - a. Si
  - b. No
- k. Síndrome antifosfolípido
  - a. Si
  - b. No
- l. Enfermedad tromboembólica previa
  - a. Si
  - b. No
- m. Viajes en avión > 6h (ó > 5000 Km.)
  - a. Si
  - b. No
- n. Enfermedades médicas mayores (IAM, ICC, *ictus*)

- 
- a. Si
    - i. Especificar.....
  - b. No
  - o. Quemaduras
    - a. Si
    - b. No
  - p. Accidente cerebro-vascular
    - a. Si
    - b. No
  - q. Fármacos:
    - a. Anticonceptivos hormonales
    - b. Terapia hormonal sustitutiva
    - c. Antipsicóticos
    - d. Tamoxifeno

## 2. TRATAMIENTO HABITUAL

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS